

Aus der Chirurg. Universitätsklinik Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. R. Nissen)
und der Path.-Anat. Anstalt Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann)

(Arbeit unter Leitung von PD. Dr. H. Willenegger)

Das Dextran („Macrodex“) im Rahmen der Plasmaersatzfrage

Kurze Übersicht

Untersuchungen über die Frage der Speicherung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen
Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Charles Louis Rudin

von Basel und Diegten (Bld.)

Basel 1953

Aus der Chirurg. Universitätsklinik Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. R. Nissen)
und der Path.-Anat. Anstalt Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann)

(Arbeit unter Leitung von PD. Dr. H. Willenegger)

Das Dextran („Macrodex“) im Rahmen der Plasmaersatzfrage

Kurze Übersicht

Untersuchungen über die Frage der Speicherung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen
Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Charles Louis Rudin

von Basel und Diegten (Bld.)

Basel 1953

Von der Medizinischen Fakultät Basel
genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. R. Nissen und
PD. Dr. H. Willenegger

Tag der Promotion: 20. Februar 1953



Inhaltsverzeichnis

I. Kurze Uebersicht über die Blut- und Plasmaersatzfrage . . .	7
Konserviertes Blut	9
Konserviertes Plasma	10
Ascites	12
Gelatine	12
Fischleim	14
Casein	14
Tierseren	14
Gummi arabicum	15
Pektin	15
Polyvinylalkohol	15
Polyvinylpyrrolidon (Periston, Subtosan)	16
Subsidon	18
II. Die bisherigen Ergebnisse über das Dextran	19
Herstellung	20
Handelsprodukte	21
Physikalische und chemische Eigenschaften, chem. Bestimmung	22
Kreislaufversuche	24
Toxizität	25
Sensibilisierung	26
Blutspiegel, Ausscheidung	26
Speicherung	27
Abbau	28
Gefäßabdichtende Wirkung	29
Einwirkung auf Wundheilung	29
Klinische Anwendung	29
Klinisch-experimentelle Untersuchungen	31
Störungen	33
Besondere Anwendungsmöglichkeiten	35
III. Eigene Untersuchungen	35
1. Chem. Dextranbestimmung in biologischem Material	36
2. Klinische Untersuchungen	38
3. Tierversuche	46
IV. Zusammenfassung	51
V. Literaturverzeichnis	53



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Einleitung

Beim Dextran handelt es sich um einen Plasmaersatzstoff, der, rund 10 Jahre zurückliegend, von schwedischen Autoren entwickelt worden ist und heute mit einigen anderen Plasmaersatzstoffen (Periston, Gelatine, Subsido, Tiereserum) im Mittelpunkt der Diskussion steht.

Später hat man sich, unabhängig von den Schweden, auch in Amerika und in England mit der Nutzbarmachung von Dextran beschäftigt, neuerdings auch in Deutschland (vgl. S. 19).

Die Erfahrungen des letzten Weltkrieges haben gezeigt, dass im Falle von Katastrophen, die nicht nur die Armee selber, sondern in viel grösserem Umfange die Zivilbevölkerung treffen können, ungeheure Mengen an kreislaufauffüllenden Mitteln benötigt werden. Trotz grosser Fortschritte auf dem Gebiete der Plasmaersatzstoffe sind menschliches Blut und Plasma vorläufig noch die besten Mittel. Die menschliche Quelle wird aber nicht genügen, um die benötigten Mengen bereitzustellen. Auch auf dem zivilen Sektor beginnt sich die Bedürfnisfrage nach einem guten Plasmaersatzstoff mehr und mehr abzuzeichnen, weil die ständig ansteigenden Transfusionszahlen nicht selten eine starke Belastung für die Spenderorganisationen bedeuten.

Auf diesem Hintergrund hatte die vorliegende Arbeit in enger Zusammenarbeit mit der Blutspendezentrale des Schweiz. Roten Kreuzes und dem Schweiz. Sanitätsdienst einen doppelten Zweck zu erfüllen: Den gegenwärtigen Stand der Blutersatzfrage in einer Uebersicht darzustellen, das Dextran dabei besonders herauszugreifen und wichtige, noch offene Fragen über das Dextran durch eigene Untersuchungen zu bearbeiten.

Die kritische Würdigung eines neuen Plasmaersatzstoffes erfordert eine Beurteilung im Gesamtrahmen der Blut- und Plasmaersatzfrage. Man muss die wissenschaftlichen Grundlagen des Blut- und Plasmaersatzes kennen; es ist festzustellen, wie weit Blut- und Plasmaersatzstoffe von der Vollbluttransfusion abzugrenzen sind, man muss über die Indikationen unterrichtet sein, und es ist ferner zu untersuchen, was für Unterschiede zwischen dem zivilen und dem militärischen Gebrauch der Blut- und Plasmaersatzstoffe bestehen.

Die Durchführung der Arbeit gliedert sich in drei Abschnitte:

- I. Kurze Uebersicht über den heutigen Stand der Blut- und Plasmaersatzfrage.
- II. Zusammenfassende Darstellung der bisherigen Ergebnisse mit Dextran.
In verdankenswerter Weise ist uns die von Baer zusammengestellte Bibliographie über Plasmaersatzstoffe (Army Med. Library, Washington 1951) zur Verfügung gestellt worden; ferner hat uns die Fa. Pharmacia, Stockholm, die neuesten Arbeiten über Dextran laufend zugestellt. Dem vorliegenden Uebersichtsreferat über das Dextran liegt somit die nahezu vollständige Weltliteratur zugrunde.
- III. Eigene Untersuchungen über das Dextran. Eine Reihe von klinischen und pharmakologischen Eigenschaften qualifizierte das Dextran in vieler Hinsicht zu einem guten Plasmaersatzstoff, so dass die ausgedehnte klinische Anwendung einigen wichtigen, noch ungenügend abgeklärten Fragen vorseilte. Es handelte sich namentlich um die Fragen des Abbaues und der Speicherung in Organen. Eigene Untersuchungen verfolgten den Zweck, gerade an die Abklärung dieser Fragen einen Beitrag zu leisten.

I. Kurze Uebersicht über die Blut- und Plasmaersatzfrage

Wir können die pharmakologische Wirkungsweise der Bluttransfusion im wesentlichen von zwei Gesichtspunkten aus betrachten: Einerseits wirkt die Bluttransfusion substituierend, sie hat aber auch die Bedeutung eines Funktionsmittels. Beides ist für den Arzt von grosser praktischer Wichtigkeit. Aus der Jahresstatistik der chirurgischen Universitätsklinik Basel 1951 ist zu entnehmen, dass 60 % aller Transfusionen (total 3224) der Substitutionsbehandlung bei Kreislaufleere dienten, bei 40 % erwartete man einen robrierenden oder einen hämostatischen Effekt. Die Funktionswirkung erklärt man sich zur Hauptsache im Sinne einer relativ milden, unspezifischen Reizkörpertherapie. Bei der Hämostase wirken wahrscheinlich beide pharmakologischen Mechanismen mit, wobei man heute allgemein die Auffassung vertritt, dass die Funktionswirkung gegenüber der Substitution von gerinnungsaktiven Stoffen vorherrscht.

Wenn wir von Blut- und Plasmaersatz sprechen, dann berühren wir in erster Linie die Substitutionswirkung der Bluttransfusion, d. h. die Behandlung der Kreislaufleere. Die Frage, wie weit Blut- und Plasmaersatzstoffe neben der kreislaufauffüllenden Wirkung auch noch andere Effekte erzielen können, ist zunächst von sekundärer Bedeutung. Es sei z. B. an die entgiftende Wirkung des Periston erinnert (s. später), ferner an die Möglichkeit, auch Plasmaersatzstoffe genau so gut wie Plasma in konzentrierter, bezw. hyperonkotischer Form zu benützen, beispielsweise für die Entquellung von Hirnoedemen.

Wir verstehen unter Kreislaufleere nicht nur den Verlust an Vollblut, sondern wir müssen den Begriff in einem etwas grösseren Rahmen betrachten. Jedes Missverhältnis zwischen Blut- und Gefässvolumen führt zu Kreislaufleere. Nach dem Vorschlag der amerikanischen Forschungsrichtung (vor allem Blalock) sind 4 Typen von Kreislaufleere auseinanderzuhalten: 1. Der hämatogene Typus infolge Verlust von Vollblut oder von Blutflüssigkeit; 2. der neurogene Typus oder die reflektorische Gefässerschaffung, wie wir sie beispielsweise bei Verschüttungen kennen und wie sie ferner am Operationstisch durch Zug an den Mesenterien zustandekommt; 3. der vasogene Typus, z. B. durch Histamineinwir-

kung; 4. der cardiogene Typus. Diese Zustände werden im heutigen Schrifttum, namentlich im angelsächsischen, vielfach unter dem Sammelbegriff „Schock“ zusammengefasst. Ob diese Bezeichnung glücklich gewählt ist, muss zur Diskussion gestellt werden. Wichtig ist aber die heute als gesichert zu betrachtende Tatsache, dass man jede Form von Schock mit dem Zustand der peripheren Kreislaufleere in Verbindung bringen muss.

Unsere Kenntnisse über Pathologie und Behandlung der Kreislaufleere haben in den letzten 15 Jahren eine ganz wesentliche Bereicherung erfahren.

Das Gefährliche der Kreislaufleere besteht in der Verminderung der zirkulierenden Blutmenge, woraus eine ungenügende Sauerstoffversorgung der Organe resultiert und wobei die automatischen Zentren in der Medulla oblongata und das Herz ganz besonders empfindlich sind. Ferner wissen wir heute mit Sicherheit, dass die Stabilität des Blutvolumens zur Hauptsache durch die Eiweisskolloide gesteuert wird. Deshalb bildet die Erneuerung des Flüssigkeitsvolumens mit einem kolloidosmotisch wirksamen Stoff den Brennpunkt jeglicher Therapie von Kreislaufleere, gleichgültig, welcher Typus von Kreislaufleere vorliegt. Die Korrektur erfolgt umso besser und umso nachhaltiger, je mehr die kolloidosmotischen Eigenschaften des übertragenen Stoffes der natürlichen Blutflüssigkeit entsprechen. Die Zufuhr der roten Blutkörperchen hat vom kolloidosmotischen Standpunkt aus keine Bedeutung. Es ist nur wichtig, dass die verbliebenen Blutkörperchen durch die Wiederherstellung des Flüssigkeitsvolumens in Zirkulation gesetzt werden. An Blutwechselversuchen konnte gezeigt werden, dass für die Atmung eine Restblutkörperchenmenge von 10—15 % genügt, um ein Tier am Leben zu erhalten, wenn es durch nachhaltige Auffüllung des Kreislaufs gelingt, diese Restblutkörperchenmenge in Zirkulation zu halten (s. z. B. bei Schörcher).

In diesem Sinne steht die Behandlung der Kreislaufleere heute auf einem soliden Fundament von zahlreichen experimentellen und klinischen Erfahrungen.

Eine gewisse Wandlung dieser Grundanschauung hat sich in den letzten Jahren nur insofern vollzogen, als man gelernt hat, die Rolle der Blutkörperchen als Sauerstoffträger wieder mehr zu berücksichtigen. Unter dem Einfluss der erwähnten Blutwechselversuche ist man in der alleinigen Verwendung von Blutflüssigkeit vielfach zu weit gegangen. Die Praxis hat gezeigt, dass die Blutkörperchenzufuhr für die hinreichende Sicherung des Sauerstofftransportes doch sehr wichtig wird, sobald der Blutverlust ein gewisses Ausmass erreicht hat. Es ist jedoch nicht möglich, bestimmte Grenzzahlen anzugeben dafür, wann eine Bluttransfusion erforder-

lich ist und wann eine Plasmatransfusion noch genügt. Weist der schockierte Patient noch keine hypoxämischen Störungen auf, dann ist es zum mindesten noch möglich, den Blutungsschock mit Plasma oder mit einem Plasmaersatzstoff wirksam zu bekämpfen. Ob man mit der Kolloidflüssigkeit allein auskommt, ob man später doch noch eine Bluttransfusion anschliessen muss, ist abhängig vom weiteren Verlauf. In jedem Falle ist die Bluttransfusion der Plasmaübertragung überlegen, wenn der Blutungsschock bereits zu hypoxämischen Störungen geführt hat, wenn zum peripheren Kollaps Abnahme der Hauttemperatur, Schweissausbruch, Cyanose, Benommenheit als Ausdruck der hypoxämischen Schädigung hinzukommen. Sehr häufig begegnet man der Ueberlegenheit der Bluttransfusion beim operativen Blutverlust. Hier sind die Sauerstoffträger einmal für die korrekte Durchführung der Operation unerlässlich, wobei die Anaesthesisten heute als untere Grenze des optimalen Blutstoffgehaltes 11 g% Hb (= 70 % Hb) verlangen. Ferner sei an bestimmte thoraxchirurgische Eingriffe erinnert, z. B. an die Pneumektomie, wo die Wiederherstellung der Sauerstoffträger infolge anatomischer Reduktion der Atemoberfläche besonders ins Gewicht fällt. Aus diesem Grunde hat sich im zivilen Operationsbetrieb eine deutliche Entwicklung zu Gunsten der Vollbluttransfusion angebahnt. Noch vor wenigen Jahren lagen die Verbrauchszahlen von Blut und Plasma bei 1 Blut : 1—2 Plasma. Heute hat sich das Verhältnis wesentlich verschoben. Nach der Jahresstatistik 1951 entfallen z. B. an der chirurgischen Universitätsklinik Basel auf 6—7 Bluttransfusionen nur 1 Plasmaübertragung.

Anders liegen die Verhältnisse im Kriege. Hier besteht die Notwendigkeit, nach Verschüttung oder Verwundung den Kreislauf möglichst rasch wieder aufzufüllen. Man benötigt deshalb einen Stoff, der bereits in Frontnähe oder sogar im Frontbereich selber Verwendung finden kann. Ausserdem übersteigen die benötigten Mengen den zivilen Bedarf um ein Vielfaches. In diesem Sinne schafft der Krieg ganz besondere Verhältnisse. Das konservierte Blut kann diesen Anforderungen teilweise genügen, weil eine völlige Trennung zwischen Spender und Empfänger möglich ist. Dass das konservierte Blut für den Kriegsfall von grosser Bedeutung ist, dass dies wahrscheinlich auch in Zukunft sein wird, mögen folgende kurze Hinweise belegen: Im spanischen Bürgerkrieg sind auf beiden Fronten zusammen rund 50 000 Transfusionen mit konserviertem Blut durchgeführt worden. Während des Afrikafeldzuges im letzten Weltkrieg erhielten die australischen Truppen den grössten Teil des Blutes durch Flugzeuge aus dem Mutterland, so dass eigene Truppen und Zivilbevölkerung nur in geringem Umfange für Blutspenden herangezogen werden mussten. Für die In-

vasion in Frankreich ist an der Südküste Englands ein Vorrat von 10 000 Blutkonserven bereitgestellt und laufend ergänzt worden. Zwischen Invasion und Kriegsende haben die amerikanischen Armeen über 300 000 Blutkonserven, die in Amerika laufend hergestellt worden waren, auf dem Luftwege bezogen. Auf diese Weise ist praktisch der ganze Blutbedarf der amerikanischen Truppen gedeckt worden. Es handelt sich durchwegs um Universalspenderblut, welches nach dem Witebsky-Verfahren vorbehandelt worden war: Durch Beifügen von Gruppensubstanz A und B werden die im 0-Blut enthaltenen Isoantikörper so weit abgeschwächt, dass das Blut ohne Blutgruppenbestimmung des Empfängers übertragen werden darf. Allfällige Unstimmigkeiten innerhalb des Rhesus-Systems und die damit verbundenen Sensibilisierungsmöglichkeiten sind aber nicht ausgeschaltet.

Die wesentlichsten Nachteile des konservierten Blutes liegen aber in folgendem: Begrenzte Haltbarkeit, Aufbewahrung in der Kälte, Schutz vor Schütteln. Allein schon aus diesen Nachteilen ergeben sich für die Frontverhältnisse je nach Lage und Umständen Grenzen in seiner Verwendbarkeit.

Darum steht der Militärarzt vor der zwingenden Notwendigkeit, einen Blutersatzstoff zu besitzen, der ohne besondere Umstände verwendet und selbst bis ins Verwundetennest vorgetragen werden kann. Diese Aufgabe lässt sich durch die konservierte Blutflüssigkeit in idealer Weise lösen. Es ist dabei nicht von grundsätzlicher Bedeutung, ob man konserviertes Plasma oder Serum verwendet, ob die Blutflüssigkeit in Trockenform oder flüssig bereitgestellt wird. In den angelsächsischen Ländern ist ausschliesslich Trockenplasma verwendet worden. Für die Herstellung der notwendigen Reserve und Verbrauchsmenge ist in Nordamerika das Blut von 13 000 000 Spendern zu Trockenplasma verarbeitet worden. In Deutschland hat man nach einem allgemein geäusserten Wunsche der Feldchirurgen den flüssigen Serumkonserven den Vorzug gegeben. In diesem Rahmen hat die Transfusionszentrale der Deutschen Armee rund 300 000 Serumkonserven hergestellt (Lang).

Diese an sich ideale Lösung der Blutersatzfrage hat aber auch Nachteile. Der Hauptnachteil liegt darin, dass man für die Plasma- und Serumgewinnung auf den Menschen als Spenderquelle angewiesen ist. Nach einer neuesten statistischen Berechnung (Valquist und Wilander) wird der Gesamtblutbedarf einschliesslich Plasma auf 40 Liter Vollblut pro 100 Mann Kampftruppe berechnet. Für jeden kampffähigen Mann ist demnach 1 Spender notwendig. Werden zu diesen Zahlen die Folgen des Luftkrieges gegen die Zivilbevölkerung hinzugerechnet, dann ergibt sich ein Blut- und Plasmabedarf, der durch den menschlichen Spender kaum mehr gedeckt

werden kann. Und es wird dies vollends unmöglich sein, wenn das kriegführende Land klein ist und kein genügendes Hinterland besitzt, oder wenn die Zivilbevölkerung durch äussersten Arbeitseinsatz und Kriegsschäden ebenfalls in hohem Masse belastet ist. Darin liegt ein Hauptgrund, warum es in Deutschland nicht gelungen ist, die Blutersatzfrage in demselben Umfange wie in den angelsächsischen Armeen durch Blutflüssigkeit zu lösen. Ein weiterer Nachteil der konservierten Blutflüssigkeit ist die Uebertragungsgefahr des Hepatitisvirus. Gruppeninfektionen während des letzten Weltkrieges haben erstmals auf diese Gefahr hingewiesen. Heute müssen wir die Uebertragungsgefahr des Hepatitisvirus als eine Tatsache anerkennen. Wohl gelingt es, die Gefahr teilweise durch Ultraviolettbestrahlung des Plasmas herabzusetzen, es gelingt aber nicht, sie völlig aufzuheben, auch nicht durch andere Massnahmen wie Zusätze von Antibiotika (Probey) oder Senfgas (Hartman, Mc Clure). Die Versuche, das Hepatitisvirus durch chemische Zusätze unwirksam zu machen, stehen noch ganz in den Anfängen und erlauben noch keine Schlüsse oder praktische Konsequenzen. Aus diesem Grunde wird man eine gewisse Gefahr der Hepatitisübertragung vorläufig und wahrscheinlich auch für die nächste Zukunft hinnehmen müssen. Die wichtigste Vorbeugung besteht in der Auswahl der Blutspender. Ein Spender ist nur dann zuzulassen, wenn eine durchgemachte Hepatitis bereits mehr als 2 Jahre zurückliegt, wenn der Spender während dieser Zeit auch keinem Kontakt mit Hepatitiskranken ausgesetzt war und auch keine Blut- oder Plasmatransfusion von einem selbst nur verdächtig Hepatitiskranken erhalten hat.

Das Besondere der Hepatitisübertragung liegt in folgendem: Das Hepatitisvirus ist fast unbeschränkt haltbar und bleibt auch im Trockenplasma virulent. Zur Uebertragung genügen 0.02 ccm infiziertes Plasma subkutan. Die Inkubationszeit beträgt 60—180 Tage. Die folgenden Infektionsquellen sind sichergestellt: a) Vollblut, b) Plasma oder Serum, frisch oder konserviert (flüssig oder trocken), c) Rekonvaleszentenserum (Masern, Mumps), d) kleine Mengen von menschlichem Serum, die als Stabilisator für Gelbfiebertvakzine benützt worden sind, e) akzidentell von Mensch zu Mensch durch schlecht oder nicht gereinigte Spritzen; ferner sind auch Uebertragungsfälle bei Personen bekannt geworden, die als Angestellte in Transfusionszentren gearbeitet haben. Die grösste Zahl von Uebertragungen wurde durch das amerikanische Trockenplasma hervorgerufen, weil es sich um Mischplasma von 8—50 Spendern handelte. War nur ein einziger Virusträger darunter, so waren sämtliche daraus gewonnenen Plasmaportionen infiziert (s. z. B. Janeway).

Gewisse technische Nachteile der konservierten Blutflüssigkeit sind von untergeordneter Bedeutung, sie sind aber im Verlaufe des letzten Weltkrieges doch Gegenstand der Diskussion gewesen. So erfordert die Massenherstellung von Trockenplasma grossangelegte Organisationen für die Blutentnahme, ferner kostspielige Apparaturen zum Trocknen (Vacuumverdampfung bei gefrorenem Zustand). Das Trockenplasma muss vor Gebrauch aufgelöst werden, so dass die Packung durch Beigabe des Lösungsmittels um das Doppelte grösser wird, ferner ist unter Frontverhältnissen die zusätzliche Handlung des AuflöSENS vorzunehmen. Die Deutschen haben darin einen ins Gewicht fallenden technischen Nachteil erblickt und haben auch darum die Serumkonserve vorgezogen. Der Nachteil der flüssigen Serumkonserve liegt in der Schwierigkeit der Massenproduktion. Jede Blutportion muss einzeln behandelt und zentrifugiert werden. Dasselbe gilt für das flüssige Plasma, welches im vergangenen Weltkrieg behelfsmässig aus überschüssigen Blutkonserven in grösseren Sanitätsformationen hergestellt worden ist.

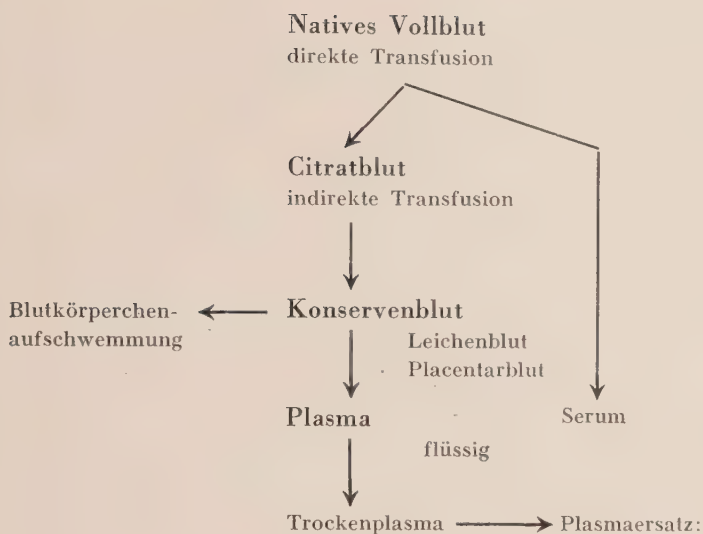
Unter den Nachteilen der konservierten Blutflüssigkeit steht derjenige der Spenderfrage weitaus im Vordergrund, weil es kaum möglich sein wird, die ungeheuren Bedarfsmengen mit der menschlichen Spenderquelle zu decken. Deshalb hat namentlich die Militärmedizin der Bearbeitung der Plasmaersatzfrage einen solch starken Impuls gegeben und die Plasmaersatzfrage zu einem Problem von höchster Aktualität gestaltet.

Tabelle 1 stellt die bisherige Entwicklung der Blut- und Plasmaersatzfrage mit besonderer Berücksichtigung der seither aufgefundenen Plasmaersatzstoffe dar. Das Wesentliche über die Beurteilung der einzelnen Plasmaersatzstoffe sei kurz erläutert:

Beim **Aszites** ist der Eiweissgehalt im allgemeinen ziemlich niedrig, so dass die kolloidosmotischen Druckverhältnisse ungenügend sind; ausserdem ist die Aszitesflüssigkeit schon aus Gründen der völlig unergiebigem Quelle bedeutungslos (Schürch, Willenegger und Knoll).

Mit der **Gelatine** hat man sich bereits im ersten Weltkrieg beschäftigt (O. H. Robertson; Hogan). Auch später und namentlich während des zweiten Weltkrieges ist sie Gegenstand zahlreicher tierexperimenteller und klinischer Untersuchungen gewesen.

Der Nachteil der Gelatine liegt in der verhältnismässig raschen Ausscheidung durch die Nieren. Deshalb kann man trotz der annähernden Isoosmose nur mit einer verkürzten Verweildauer rechnen. Wohl tritt die Vermehrung des Plasmavolumens für kurze Zeit deutlich in Erscheinung, sogar deutlicher als bei den Salzlösungen; die Verweildauer der Gelatine steht aber gegenüber der



Plasmaersatzstoffe

I. Aszites:

II. Tierische Produkte:

1. Tierserum: Hitzedenaturation; chemische (Formylierung) und Hitzedenaturation; Albuminfraktion
 - a) Pferdeserum
 - b) Rinderserum
 - c) Rinderalbumin
 - d) Adaequan „Resorba“ (neues deutsches Produkt)
2. Gelatine

Gelatine + Haematin (sog. Kunstblut)
3. Fischleim
4. Kasein

III. Pflanzliche Produkte:

1. Gummi arabicum
2. Pektin
3. Cellulose-Methyläther

IV. Synthetische Produkte:

1. Polyvinylalkohol
2. Polyvinylpyrrolidon (deutsches „Periston“, französisches „Subtosan“)

V. Biochemische Produkte:

Dextran (schwedisches „Macrodex“, deutsches „Onkotin“)

VI. Gefäßaktive Stoffe:

Isotonische Lösung mit Rutinzusatz, deutsches „Subsidon“ Tabelle 1

Blut- und Plasmatransfusion meistens deutlich zurück. Aus diesem Grunde hat die Gelatine im zweiten Weltkrieg keine praktische Bedeutung erlangt; sie hat sich trotz ihrer guten Verträglichkeit und der Möglichkeit, sie durch Erhitzen in sauerstoffreichem Milieu pyrogenfrei zu gestalten, nicht durchgesetzt. Da die Herstellung eines guten Plasmaersatzstoffes von grösster Aktualität ist, hat man die Bemühungen um die Gelatine keineswegs aufgegeben (Robertson, Hogan, Evans und Rafal, Fletscher und Mitarbeiter, Kozoll und Mitarbeiter, Koop und Bullit, Parkins und Mitarbeiter, Levinson und Mitarbeiter, Ravdin, Campell und Cherkin, Janota, Bruner und Mitarbeiter, Gordon und Mitarbeiter, Holt und Knoefel, Brunschwig und Mitarbeiter, Felmus, Seldon und Mitarbeiter, Smyth und Jacobsohn, Lundy). Neueste Untersuchungen zur Nutzbarmachung der Gelatine führten zu Präparaten (Gelatine Knox, Oxy-polygelatine), mit denen experimentell und klinisch bessere Erfolge erzielt werden konnten (Raisz, Campbell und Mitarbeiter). Nach Lundy spielen diese neueren Produkte eine gewisse praktische Rolle als Ueberbrückungsinfusionsmittel bis zur Vornahme der Transfusion, dann dienen sie zur Bluteinsparung, indem man versucht, die eine oder andere Bluttransfusion durch Gelatine zu ersetzen. Die weitere Entwicklung bleibt abzuwarten. — Zusammenfassend darf man sagen, dass die Gelatine als kreislaufauffüllendes Mittel zwischen den Salzlösungen und der natürlichen Blutflüssigkeit steht, eher aber näher bei den Salzlösungen, und dass es vielleicht nicht ausgeschlossen erscheint, verbesserte Gelatinepräparate, die sich der Plasmawirkung nähern dürften, zu erhalten. Unter dem gleichen Gesichtspunkt ist das von Liesegang und Lampert vorgeschlagene Kunstblut, eine Lösung von Gelatine und Hämatin, zu betrachten.

Ähnlich wie die Gelatine ist der Fischleim zu beurteilen (Pugsley und Farquharson, Taylor und Moorhouse).

Casein: Neuerdings ist der Versuch gemacht worden, hydrolysierte Eiweissstoffe, die man heute als Aminosäurenpräparate zu Ernährungszwecken benützt, als Plasmaersatz zu versuchen. So berichten Brinkmann und Mitarbeiter über die klinische Anwendung von Casein-hydrolysaten. Die spärlichen Erfahrungen sind aber noch nicht über das Versuchsstadium hinausgediehen.

Bei den **Tierseren** stossen wir auf die Schwierigkeit der Desantigenisierung. Die Hitzedenaturation ist mit der Gefahr verbunden, dass neue Antigene auftreten, sog. Koktoantigene (s. z. B. bei Frimberger). Man weiss nicht sicher, ob die definitive Desantigenisierung mehr chemisch oder mehr hitzebedingt ist. Nach neueren Auffassungen (Lang) liegt das Schwergewicht wahrscheinlich bei der Formylierung. Strittig ist ferner die Frage über das Verhalten des

kolloidosmotischen Druckes. Die Denaturierung führt in jedem Falle zu einer Herabsetzung des kolloidosmotischen Druckes, sowohl durch die Denaturierungsvorgänge selber wie durch die Verdünnung des Blutes. Mit der Frage, Tiereserum für den Blutersatz brauchbar zu machen, hat man sich im letzten Weltkrieg bei beiden kriegführenden Parteien intensiv beschäftigt (Lang in Deutschland, Cohn in Amerika). Damals konnte das Problem nicht gelöst werden. Ob man durch das neue deutsche Produkt „Adaequan“ einen Schritt weiterkommt, lässt sich noch nicht beurteilen. Zur Zeit steht jedenfalls noch kein tierisches Eiweissprodukt zur Verfügung, das sich bereits definitiv in die Reihe der brauchbaren Plasmaersatzstoffe einreihen liesse (Richet und Mitarbeiter, Horsfall, Jacobs und Sommers, Massons, Edwards, Mèlka und Mitarbeiter, Boesen und Mitarbeiter, Barsoum, Lengenhaggar, Frimberger, Roost, Cohn, Davis und Mitarbeiter, Heyl und Janeway, State und Mitarbeiter, Götze, Prinz).

Beim **Gummi arabicum** (Kestner, Bayliss), **Pektin** (Hartman und Mitarbeiter), **Polyvinylalkohol** (Herrmann und Haenel, Stierlen, Jorns, Roome und Mitarbeiter, Locke und Mitarbeiter, Ricard und Mitarbeiter, Meyer und Mitarbeiter, Scott und Mitarbeiter, Figueroa und Lavieri, Popper und Mitarbeiter, Hueper) und beim **Cellulose-Methyläther** (Hueper und Mitarbeiter) handelt es sich um asymmetrische Kettenmoleküle von hohem Gewicht. Klinische Wirkung und Verträglichkeit werden verschieden beurteilt. Dies gilt namentlich für den Gummi arabicum, mit dem man sich ebenfalls bis in den zweiten Weltkrieg hinein immer wieder beschäftigt hat (s. ausführliches Literaturverzeichnis bei Korth und Heinlein). Das unterschiedliche Verhalten hängt sehr wahrscheinlich damit zusammen, dass es bis jetzt noch nicht möglich war, diese hochmolekularen Stoffe monodispers herzustellen. In jedem Falle bestehen die Lösungen aus einer Mischung von sehr verschiedener Molekülgrösse. Die Schwankungen liegen zwischen 10000 und über 200000. Die kleineren Moleküle werden rasch ausgeschieden, nur die grösseren weisen eine lange Verweildauer auf und sind für die Aufrechterhaltung der kolloidosmotischen Verhältnisse im Kreislauf verantwortlich. Die grossen Moleküle werden aber als Fremdstoffe nicht abgebaut, sondern gespeichert. In diesem Zusammenhang muss auf die wichtigen Arbeiten von Hueper hingewiesen werden, der diese Verhältnisse in umfangreichen experimentellen Studien klargestellt und den Begriff „macromolecular-disease“ geprägt hat, dem sowohl ein hämatologisches wie ein organisches Syndrom zugrundeliegt. Die hämatologischen Veränderungen umfassten im wesentlichen folgendes: Veränderte Zahlen der roten und weissen Blutkörperchen, erhöhte Senkung, erhöhte Conglutinabilität der

Erythrozyten, Thrombopenie, hämorrhagische Diathese, Veränderungen in der Zusammensetzung der Bluteiweisse. Die Organveränderungen glichen denjenigen der Lipoidspeicherkrankheiten und der Amyloidose, ferner fand Hueper der Arteriosklerose ähnliche Bilder. Die Alterationen nahmen mit dem Molekulargewicht der i. v. applizierten Stoffe zu. Aus diesem Grunde sind die oben erwähnten Stoffe in der bisherigen Form als brauchbare Plasmaersatzmittel abzulehnen, ungeachtet der Tatsache, dass sie im Tierexperiment und klinisch ganz gut verträglich sind und keine in Betracht fallende antigene Wirkung entfalten.

Beim Polyvinylpyrrolidon („Collidon“) handelt es sich ebenfalls um ein Kettenmolekül; es wird auf der Basis von Acetylen synthetisiert. Der Stoff ist in langjähriger Forschung von Reppe (IG.-Farben, Ludwigshafen) entwickelt und im zweiten Weltkrieg von Hecht und Weese nach eingehender pharmakologischer Prüfung unter dem Namen „Periston“ in die Praxis eingeführt worden. Während des vergangenen Krieges wurden annähernd 1 Million Peristontransfusionen vorgenommen. Mit der wiedererstandenen Aktualität der Plasmaersatzfrage ist das Periston unter der Leitung von Weese einer erneuten Prüfung unterzogen worden. Heute wird es in einer etwas anderen und pharmakologisch besseren Form in den Handel gebracht. Die wesentlichen Neuerungen liegen darin, dass die Lösung nicht mehr nach einem bestimmten Prozentgehalt an Collidon, sondern für jeden neuen Fabrikationsschub nach der Viskosität ($\eta_r = 2,0 \pm 0,1$) eingestellt wird. Dabei wird das Collidon in einem isoionischen und isotonischen Salzgemisch aus NaCl, KCl, CaCl₂ und MgCl₂ gelöst. Ferner gelang es, durch entsprechende Steuerung der Polymerisation die Streubreite des Molekulargewichts auf 10 000—80 000 einzuengen. Das Handelsprodukt ist chemisch rein, pyrogenfrei, besitzt keine antigenen Eigenschaften und hat ausserdem einen pharmakologisch wirksamen kolloidosmotischen Druck. In dieser Beziehung sind wesentliche Anforderungen, die wir an einen Plasmaersatzstoff stellen müssen, beim Periston erfüllt. Darin liegt auch der Grund, warum das Periston grobklinisch gut verträglich und wirksam ist und warum sich das Produkt in Deutschland in Ermangelung von Blutflüssigkeit als Plasmaersatzstoff in so hohem Ausmasse durchgesetzt hat. Leider besitzt das Periston Speichereigenschaften, die wenigstens im Tierexperiment sichergestellt sind (Fresen und Weese, Barfuss und Eichler). Im RES erscheinen Speicherzellen von verschiedener Grösse bis zur Bildung von Riesenzellen. In der Niere entwickelt sich das Bild einer Speichernephrose mit leichter Albuminurie. Die Speicherung erfolgt in den Deckzellen der Glomeruli, die in ihrem Zellreichtum zurückgehen und kleiner werden. Die Kapillarschlingen zeigen eine gewisse

Tendenz zu Homogenisierung. Nur bei grösseren Molekülen (100000 und mehr), die ausserhalb der therapeutischen Streubreite liegen, nehmen die Speicherveränderungen in den Nieren stärkere Formen an, die bis zur Hyalisierung der Glomeruli führen. Die histologischen Veränderungen erreichen nach 2 —4 Wochen ihr Maximum, dann verfallen die Speicherzellen einer degenerativen Atrophie (Rössle). An den Parenchymzellen selber treten keine Veränderungen auf, wie genaue Untersuchungen namentlich an der Leber gezeigt haben. Wie weit das Periston auch beim Menschen zu Speicherungen führt, ist heute noch nicht sicher klargestellt. Nur beim Säugling hat man bis jetzt wesentliche Speicherveränderungen gefunden (Schoen), beim Erwachsenen bis jetzt noch nicht, wenn auch zu sagen ist, dass das riesige deutsche Erfahrungsgut aus dem letzten Weltkrieg leider nicht systematisch ausgewertet worden ist. Deshalb hat im Jahre 1951 eine Arbeitsgruppe des amerikanischen National-Research-Council (NRC-Team) in Deutschland bei Soldaten, die im 2. Weltkrieg Periston erhalten hatten, eingehende Funktionsprüfungen der Leber und Nieren durchgeführt. In keinem einzigen Fall konnte eine mit dem Periston in Zusammenhang zu bringende Funktionsstörung nachgewiesen werden (persönliche Mitteilung). Verschiedene Beobachtungen sprechen dafür, dass das Speicherungsvermögen des jugendlichen Organismus grösser ist als das des Erwachsenen, vermutlich deshalb, weil beim Jugendlichen die Niere noch nicht dieselbe Leistungsfähigkeit besitzt wie beim Erwachsenen. Der Pathologe Schlumberger untersuchte die Frage der Speicherung vom morphologischen Standpunkt aus; er konnte bei mehreren Autopsien von Erwachsenen, die bis zu 200 gr Colloid-Substanz erhalten hatten, keine sicheren Speichererscheinungen nachweisen. Nur im Granulationsgewebe von Narben liessen sich Ablagerungen von Periston auffinden. Es ist also nicht ausgeschlossen, dass die Verhältnisse beim Erwachsenen von denjenigen des Tierexperiments abweichen, wenn durchschnittlich therapeutische Mengen nicht überschritten werden und man darf sich heute allen Ernstes fragen, ob den Speicherveränderungen durch das jetzige Periston überhaupt noch eine praktische Bedeutung beizumessen ist.

Daneben besitzt das Periston Fähigkeiten, die geeignet sind, dieses Mittel aus dem Rahmen der Plasmaersatzstoffe herauszuheben. Nach Arbeiten aus der Med. Universitätsklinik Tübingen (Schubert) zeigt das Periston ein auffallend hohes Adsorptionsvermögen, das für verschiedene Stoffe sogar höher ist als das des Plasma. Das Adsorptionsvermögen des Peristons betrifft z. B. die folgenden Stoffe: Kongorot, Bilirubin, Hämatoporphyrin, Penicillin, Lokalanaesthetica. Das adsorbierende Vermögen erfolgt unabhängig vom

kolloidsmotischen Druck. Die klinische Bedeutung liegt darin, dass die kleineren Peristonmoleküle imstande sind, diese Stoffe durch das Nierenfilter mitzureissen, wobei sich dieses Ausscheidungsvermögen auch auf Stoffe bezieht, welche normalerweise durch den Urin nicht ausgeschieden werden. Das Periston ist ferner imstande, in Speicherzellen deponierte Farbstoffpartikel zu adsorbieren und durch den Urin auszuschcheiden. Aus diesem Grunde hat Schubert die Begriffe „Serumwäsche“, „Gewebewäsche“, „Zellwäsche“ geprägt. Im Tierversuch liess sich ausserdem ein bemerkenswertes Adsorptionsvermögen für Diphtherie-, Tetanus- und Botulismustoxine feststellen. Kaninchen waren z. B. imstande, injiziertes Diphtherietoxin nach Peristontransfusion auszuschcheiden. Aus diesem Grunde hat das Periston bereits zur Behandlung der Diphtherie Eingang in die Klinik gefunden (Dieckhoff). Dieser Autor will damit die Mortalität der Diphtherie um die Hälfte und die Spätparalyse sogar um zwei Drittel herabgesetzt haben. — Schliesslich gelang es, experimentell zu zeigen, dass das Periston auch eine ausgesprochene gefässdichtende Wirkung entfaltet (s. bei Weese), allerdings soll die Wirkung erst nach 5—6 Stunden einsetzen (Eichholtz).

Das hohe Adsorptionsvermögen des Peristons ist heute soweit sichergestellt, dass kürzlich ein niedrig-molekulares Periston-N mit einem mittleren Molekulargewicht von 35 000 zur speziellen Entgiftungsbehandlung in den Handel gebracht wurde. Diese Molekülgrösse wird innerhalb 8 Stunden zu 80 % im Urin ausgeschieden und führt im Tierversuch zu äusserst diskreten Speicherveränderungen, die im Hinblick auf die klinische Verwendung sicher bedeutungslos sind. (Ueber Pharmakologie, Bedeutung und bisherige Anwendung von Periston-N, s. bei Weese und Scholtan, Bennhold, Schubert, Dtsch. med. Wschr. 1951, Nr. 47.)

Einen völlig anderen Weg hat man mit dem **Subsidon** (Lang) beschritten. Hier handelt es sich nicht um eine Lösung der Plasmaersatzfrage auf dem Wege der Kolloidosmose, sondern um den Versuch, die Gefässpermeabilität mit dem vitaminähnlichen Rutin zu beeinflussen. Normalerweise wird bei der i. v. Applikation von isotonischen und isoionischen Flüssigkeiten der Gleichgewichtszustand zwischen Blut- und Gewebewasser innerhalb von 1—1½ Stunden wieder hergestellt. Man vermutet, dass unter der Rutinwirkung eine wesentlich längere Verweildauer solcher Lösungen zustandekommt. Entscheidend für die Beurteilung sind Blutvolumenbestimmungen. Nach vorläufigen Ergebnissen haben Untersuchungen mit markiertem Albumin gezeigt, dass Subsidon imstande ist, nach Aderlass das Plasmavolumen während Stunden recht beträchtlich hochzuhalten (Lang, pers. Mittlg.). Das Präparat wird z. Z. an

verschiedenen Kliniken und Spitälern geprüft. Eine sichere Beurteilung ist noch nicht möglich.

II. Die bisherigen Ergebnisse über das Dextran

Wenn wir auf die bisherige Entwicklung der Plasmaersatzstoffe kurz zurückblicken, so finden wir eine Anzahl von Stoffen, die als Plasmaersatzmittel ungeeignet sind. Verschiedene pflanzliche und synthetische Produkte treten in den Bereich der Diskussion und lassen sich unter einem gemeinsamen Gesichtswinkel betrachten: Hochmolekulare Stoffe mit gutem kreislaufdynamischem Effekt, grobklinischer Verträglichkeit, Ausscheidung der niedrigen Molekülfractionen, Speicherung der grossen Moleküle mit entsprechenden histologischen Veränderungen. Unter diesen Stoffen steht das Periston mit seinen klinisch wahrscheinlich nicht in Betracht fallenden Speichervorgängen an erster Stelle.

Auf diesem Hintergrund bildete die Einführung des Dextrans etwas Neues. Man schien zu hohen Erwartungen berechtigt zu sein, weil es sich beim Dextran um ein Polysaccharid handelt und weil wenigstens theoretisch die Möglichkeit bestand, dass das Dextran zu Zucker abgebaut werde und damit aus dem Körper restlos verschwinde.

Dextran ist ein Störprodukt bei der Fabrikation von Rübenzucker. Wenn Zuckerrübensaft durch den Spaltpilz *Leuconostoc mesenteroides* infiziert wird, entsteht eine zähflüssige Masse (sog. „Froschlaich“), die für die Zuckerfabrikation verlorengeht. Das Produkt ist bereits im letzten Jahrhundert als Polysaccharid erkannt und mit „Dextran“ bezeichnet worden. Der deutsche Zuckerchemiker Scheibler sprach zunächst von „Zuckerrübenplasma“, später fanden andere Autoren, dass es sich um ein Stoffwechselprodukt des oben erwähnten Spaltpilzes handelte. Nach experimentellen Arbeiten von Hehre und Neill sind auch menschenpathogene *Streptococcen*stämme imstande, ein dem Dextran zum mindesten sehr ähnliches Polysaccharid zu synthetisieren.

Zu Beginn des zweiten Weltkrieges beschäftigte sich der schwedische Zuckerchemiker Ingelmann damit, eine allfällige Dextranverunreinigung möglichst frühzeitig zu erkennen. Er versuchte, auf immunologischem Wege ein Antiserum herzustellen, um selbst kleinste Mengen von Dextran im Zuckerrübensaft nachzuweisen. Ingelmann fand überraschenderweise, dass Dextran keine antigenen Eigenschaften besitzt. Auf Grund dieser Feststellung kam er auf den Gedanken, das Dextran als Plasmaersatzstoff auszuprobieren.

Zusammen mit Grönwall wurde dann das Dextran zum Plasmaersatzstoff weiterentwickelt.

Im wesentlichen umfasst die Herstellung des Dextrans zwei Arbeitsvorgänge. Zunächst ist es die Reinigung von allen möglichen Begleitstoffen, namentlich von Eiweissen und Begleithydrohydraten. Dieser Arbeitsvorgang verläuft wie folgt: Zuerst wird der infizierte Zuckerrübensaft in einem Cellophansack gegen fließendes Wasser dialysiert, dann wird das Eiweiss durch einen Citratpuffer von pH 3,4 ausgefällt, nach Einengung der Lösung im Vacuum wird abermals gegen Wasser dialysiert. Aus dieser sehr viskösen Lösung wird das Dextran nach 3—4 maligem Fällern mit Alkohol praktisch stickstofffrei *) und enthält anscheinend auch keine weiteren Kohlehydrate mehr. Es besitzt in diesem Zustand ein Molekulargewicht bis zu 40 Millionen. Deshalb muss ein zweiter Arbeitsgang eingeschoben werden, nämlich der hydrolytische Abbau (mit Hilfe von Salzsäure) bis zu einem klinisch verträglichen Molekulargewicht. Wie bei allen hochmolekularen Stoffen gelingt es auch beim Dextran nicht, eine monodisperse Phase zu erhalten.

Der Weg von der ersten Dextranfraktion bis zum brauchbaren Plasmaersatzstoff war schwierig. Es lohnt sich, kurz darauf einzugehen, denn es werden dadurch Gesichtspunkte beleuchtet, die für die synthetischen Plasmaersatzstoffe von grundsätzlicher Bedeutung sind. Die Prüfung des nicht hydrolysierten, aber gereinigten Dextrans (Grönwall und Ingelmann) führte beim Kaninchen nach wiederholten i. v. Injektionen unter Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Auftreten von Albuminurie und Anurie zum Tode. Die Sektion der parenchymatösen Organe ergab kleine anämische Herde und Verstopfungen der Kapillaren, die entweder durch das Dextran selbst oder durch Erythrocytenkonglomerate bedingt waren. Erst Dextran von weit niedrigerem Molekulargewicht liess diese Schädigungen ausbleiben und war imstande, Schocktiere bei guter Verträglichkeit zu retten. Aus diesem Grunde musste die oben erwähnte stufenweise Hydrolyse dem Herstellungsprozess eingegliedert werden. Damit hat das biologische Verhalten der hochmolekularen Stoffe, wie es erstmals von Hueper erkannt worden ist, und wie es später durch Hecht und Weese auch für das Periston gezeigt werden konnte, beim Dextran eine weitere Bestätigung erfahren, wenn auch mit dem Unterschied, dass sich die Schädigungen durch das Dextran bis jetzt nicht in einer histologischen Speicherung geäußert haben. Das gemeinsame biologische Verhalten dieser

*) Allem Anschein nach verursacht diese Phase des Herstellungsprozesses Schwierigkeiten. Für das englische Dextran wird noch ein verbleibender N-Rest von $< 1 \text{ mg\%}$ angegeben (vgl. S. 21).
Über „Macrodex“ haben wir diesbezüglich keine Angaben gefunden.

hochmolekularen Stoffe besteht darin, dass Organschädigungen — offenbar verschiedener Art — umso stärker auftreten, je höher das Molekulargewicht der betreffenden Fremdstoffe ist. Molekülgrößen bis zu 50 000 werden zum grossen Teil durch die Niere ausgeschieden. Bei Gewichten über 50 000 beginnt die Gefahr der Speicherung; Gewichte von über 150 000 verursachen in zunehmendem Masse schwerere und schwere Organveränderungen, die schliesslich den Tod des Versuchstiers zur Folge haben können.

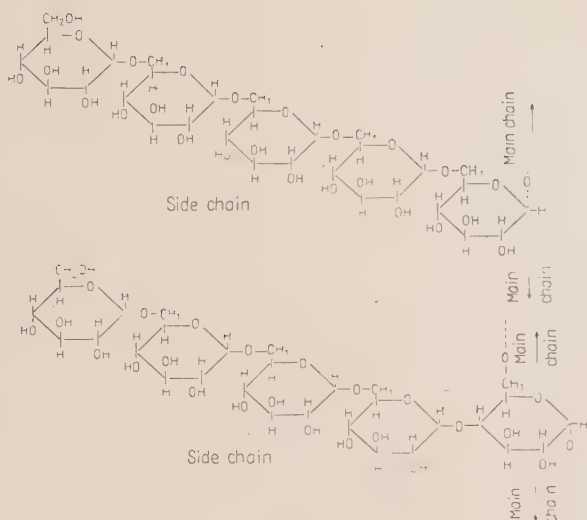
Das von der schwedischen Firma Pharmacia in Stockholm hergestellte Dextran wird als 6 %-ige Lösung in phys. NaCl-Lösung unter dem Namen „Macrodex“ pyrogenfrei und steril in den Handel gebracht (seit 1943). Es besitzt ein Molekulargewicht von 10 000 bis 200 000. Eine stärkere Einengung der Streubreite ist unseres Wissens bis jetzt noch nicht gelungen. Seit kurzer Zeit steht auch ein deutsches Dextranprodukt „Onkotin“ der Firma Braun, in Mengen zur Verfügung. Bei einem mittleren Molekulargewicht von etwa 47 000 soll die Streubreite enger sein als beim schwedischen Dextran. Neuerdings ist auch ein amerikanisches Dextran, unter dem Namen „Expandex“ (Commercial Solvents Corp. Terre Haute, Ind. USA.), erhältlich, welches ein mittleres Molekulargewicht von 70 000 besitzt (Wilson und Mitarbeiter). Unabhängig von den Schweden hat man sich auch in England mit der Nutzbarmachung des Dextrans für den Plasmaersatz beschäftigt (Haworth und Stacey, Dep. of Chem., Univ. of Birmingham). Das englische Dextran ist 1948 für die ersten klinischen Untersuchungen freigegeben worden (Bull und Mitarbeiter). Es handelt sich um eine etwas über 6 % liegende Lösung in phys. NaCl. Das pH ist mit 6,9—7,0 etwas weniger sauer als beim schwedischen Dextran, die Viskosität ist bei 4—5,4 etwas höher, der Stickstoffgehalt beträgt weniger als 1,0 mg%.

Die wichtigsten physikalisch-chemischen Eigenschaften des Macrodex sind auf Tab. 2 zusammengestellt. Die Konstitutionsformel ist durch Levi und Mitarbeiter aufgeklärt worden (Tab. 3). In Bezug auf die chemischen Eigenschaften ergibt das Dextran eine Reihe von bekannten Kohlehydratreaktionen, wie z. B. diejenige mit Orcinschwefelsäure; mit Jod dagegen gibt es keine Färbung. Mehrstündige Hydrolyse mit starken Mineralsäuren führt schliesslich zu reiner Glykose.

Neben Dextran gehen auch andere polymere Kohlehydrate bei der Hydrolyse ausschliesslich Glykose z. B. Zellulose, Stärke, Glykogen. Je nach der Bindung der Glukosemoleküle untereinander zeigen die einzelnen Stoffe von einander abweichende physikalische und chemischen Eigenschaften. Zellulose z. B. wird von den Verdauungsfermenten nicht angegriffen, dagegen werden Stärke und

Anforderungen an einen Plasmaersatzstoff:	Macrodex	Periston
1. Genügende Verweildauer:	sehr gut	sehr gut
2. Eliminierung aus dem Körper durch den Stoffwechsel:	wenigstens teilweiser Abbau sichergestellt	kein Abbau
durch Ausscheidung	40—60 %	40—50 %
3. Vehikelfunktion:	fast fehlend	grösser als beim Plasma
4. Andere biolog. Eigenschaften: Gefässabdichtung	vorhanden	vorhanden
5. Moleküleigenschaften:		
Grösse	30—100 Å	18—350 Å
Gewicht 100 000	20 000—200 000	10 000—80 000
(Alb. 60 000,		
Glob. 160 000,		
Fibrinogen 500 000)		
symmetrisch monodispers	asymmetrisch polydispers	asymmetrisch polydispers
6. Kolloidosmotischer Druck: Plasma 350 mm H ₂ O	300—400 mm H ₂ O	400 mmH ₂ O
7. Viskosität: Plasma 1,9—2,3	3—4	2,0±1,0
8. pH 7,3—7,4	5,9—6,1	4,5
9. Biolog. Ionenzusammensetzung	in phys. NaCl	in isoion. u. isoton. Salzgemisch
10. Hohes Puffervermögen	6—7 cc NaOH	praktisch kein
11. Pyrogenfrei	übl. Pyrogentest negativ	ja
12. Nicht antigenbildend	nach bisherigen Kenntnissen	ja
13. Stabilität:		
sterilisierbar	ja	ja
transportierbar	ja	ja
aufbewahrungsfähig	ja	ja

Tabelle 2



Tab. 3

Glykogen leicht abgebaut. Nach den bisherigen Kenntnissen über den Abbau des Dextrans (s. später) nimmt das Dextran anscheinend eine Mittelstellung ein.

Für den quantitativen Nachweis steht uns vor allem die Kupfersulfatmethode zur Verfügung, die von Hint und Thorsén im besonderen für das Dextran ausgearbeitet worden ist. Sie ist bei einer Fehlerbreite von 1—2 % annähernd genau. Einige Jahre früher hat Klevas eine Modifikation der Methode von Hagedorn-Jensen zur Dextranbestimmung angegeben. Dextran lässt sich auch photometrisch bestimmen. Für den qualitativen Nachweis haben (in Anlehnung an die Arbeiten von Sugg und Hehre, Evans und Mitarbeiter) Bull und Mitarbeiter eine serologische Methode ausgearbeitet, die eine Empfindlichkeit von 1—2 γ besitzen soll. Die Methode besteht darin, dass ein Antiserum gegen den Spaltpilz *Leuconostoc mesenteroides* mit Dextran eine Präzipitatreaktion gibt. Wichtig ist ferner die serologische Feststellung, dass Dextran auch mit Antipneumococcensera der Typen II, XII und XX reagiert (Sugg und Hehre).

Da das Dextran die kolloidosmotische Eignung zum Plasmaersatzstoff hat, ist es in zahlreichen Tierversuchen (meistens an Hunden) erprobt worden (Grönwall und Ingelmann, Ingelmann, Thorsén, Turner, Bull und Mitarbeiter, van den Heuvel-Heymans, Hilde-

brandt, Parkins und Mitarbeiter, Raisz, Wasserman und Mayerson, Friedrich, Schantz und Du Mont, Wilson und Mitarbeiter).

Das Dextran war mit durchgehender Regelmässigkeit imstande, beim Schocktier (Blutungsschock, Histaminschock, traumatischer Schock) Blutdruck und Atmung sofort wieder herzustellen, sogar physiologische Mechanismen der Blutdruckregulierung, wie sie van den Heuvel-Heymans am vasokonstriktorischen Reflex bei kurzdauernder Unterbindung beider Carotiden demonstriert hat. Beim Vergleich mit Salzlösungen (Grönwall und Ingelmann) zeigte das Dextran eine der Bluttransfusion ebenbürtige Wirkung, die Wiederherstellung des Blutdrucks erfolgte in einigen Versuchen sogar rascher und bis zu einem höheren Wert als nach Bluttransfusion (Bull und Mitarbeiter). Volumetrische Untersuchungen (Farbstoffmethoden) zeigten die Ueberlegenheit des Dextrans gegenüber Oxygelatine und Humanalbumin (Raisz). Von einer ähnlichen Ueberlegenheit — gegenüber Plasma — berichteten Wasserman und Mayer-son. An Kaninchen und Hunden konnte anhand der Blutzellen und der Plasmaeiweisse ein langanhaltender Verdünnungseffekt nachgewiesen werden, der nach 24 Stunden erst etwa um die Hälfte ausgeglichen war.

Unter dem Einfluss der Arbeiten von Hueper haben einige Autoren im besonderen auch die Wirkung wiederholter Dextraninjektionen geprüft. In einer grösseren Versuchsreihe an Kaninchen und Hunden (Goldenberg und Mitarbeiter) erhielt die eine Untersuchungsreihe Injektionen von je 15 cc Dextran/kg. Funktionsprüfungen von Niere und Leber ergaben keine fassbaren Störungen. Die Gerinnungseigenschaften des Blutes blieben praktisch unverändert, im Gegensatz zu Thorsén, der in Analogie zu den Arbeiten von Hueper eine erhöhte Blutungszeit feststellte, wenn das Dextran in übergrossen Mengen appliziert worden war. In ähnlichen Versuchen am Hund haben Spencer und Payne der einen Versuchsreihe während 30 Tagen täglich, der anderen alle zwei Tage je 20 cc Dextran/kg infundiert. In Bestätigung der Ergebnisse von Goldenberg und Mitarb. hielten sich Erythrocytenzahl und Plasmaeiweisswerte ungefähr im Rahmen eines protrahierten Verdünnungseffektes mit einer maximalen Abnahme der Erythrocytenzahlen um 15% und der Eiweisswerte um 18%. Täglich wiederholte Dextranapplikationen haben einen gewissen kumulierenden Effekt auf die Blutverdünnung. Wesentlich ist die Feststellung, dass die Blutverdünnung (beurteilt an Erythrocyten, Hb, Hämatokrit, Eiweisswert) nach Aussetzen des Dextrans innerhalb einer Woche vollkommen reversibel ist und keine nachweisbaren Veränderungen in Zusammensetzung und Morphologie des Blutes hinterlässt.

Eine weitere Reihe von Tierversuchen galt der Untersuchung

der Toxizität (Grönwall, Grönwall und Ingelmann, Thorsén, Bull und Mitarbeiter, Goldenberg und Mitarbeiter, Lundy und Mitarbeiter, Turner). Die Untersuchungen wurden an Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden vorgenommen.

In Bezug auf den Allgemeinzustand der Tiere waren die Ergebnisse gleichlautend. Selbst bei höchsten Dosen hat sich am allgemeinen Wohlbefinden der Tiere nichts geändert.

Einige besonders grosse Dextranmengen seien in diesem Zusammenhang erwähnt: Ingelmann injizierte einem Hund während 4 Jahren annähernd 20 Liter Macrodex (= 1,2 kg Trockensubstanz). Später wurden die Injektionen wiederholt. — Den Kaninchen von Bull sind während 11 Tagen 10—22 cc/kg Macrodex pro Tag appliziert worden. — Thorsén hat bei Kaninchen und Hunden Macrodexmengen infundiert, die beim Menschen einer Quantität von 2—10 Litern pro Tag während einer Woche entsprechen würden.

Auch bei den Schocktieren wird von allen Autoren auf die gute Verträglichkeit des Dextrans hingewiesen. Ueber ungünstige Wirkungen im Tierexperiment haben zunächst Voorhees und Mitarbeiter berichtet, die bei weissen Ratten plötzlich Auftreten von Rötung, Schwellung, Pruritus und Stupor beobachteten, selbst bei Injektionen von therapeutischen Dextranmengen. Heute wissen wir, dass es sich um eine artspezifische Ueberempfindlichkeit handelt, die auch beim Periston ihre Parallele besitzt. Auf Periston reagiert der Hund sozusagen regelmässig mit schockartigen Erscheinungen, die man fast sicher als Histaminschock auffassen muss, weil erwiesen ist, dass der Hund nach Periston erhebliche Mengen Histamin — bis etwa auf das Neunfache — ausschüttet. Dasselbe gilt für die Ratte nach Dextran (Weese, pers. Mittlg.).

Einwirkung des Dextrans auf das Gewebe: Skandinavische (Grönwall und Ingelmann, Thorsén: schwedisches Dextran) und englische Autoren (Bull und Mitarbeiter: englisches Dextran) haben selbst bei sehr grossen Dextrangaben (Thorsén verabreichte Trockensubstanz bis zu $\frac{1}{3}$ des Körpergewichts) in zahlreichen Organen von Kaninchen (Leber, Niere, Milz, Herzmuskel, Schilddrüse, Nebenniere, Gehirn) keine histologischen Veränderungen gesehen. Zu ähnlich lautenden Ergebnissen kamen auch Goldenberg und Mitarbeiter unter Benützung eines amerikanischen Dextranproduktes (Hunde, Kaninchen, Meerschweinchen). Lediglich in den Nieren wurden Veränderungen im Sinne einer vorübergehenden Nephrose beobachtet, bei grossen Dextranmengen auch Alterationen an den Glomeruli. Mit histochemischen Methoden konnten ferner gewisse funktionelle Beeinträchtigungen ermittelt werden, mit klinischen Methoden gelang aber ein solcher Nachweis nicht. Demgegenüber haben andere amerikanische Autoren (Lundy und Mitarbeiter, Tur-

ner) zum Teil wesentliche Organschädigungen bei Hunden gefunden, wie kleine zentrale Nekrosen in der Leber, nekrotische Veränderungen in der Niere, ausgesprochene Fremdkörperreaktionen in der Milz. Aus diesen Arbeiten geht allerdings nicht hervor, von welcher Provenienz das geprüfte Dextran gewesen ist. Nelson und Lusky haben bei Kaninchen besonders umfangreiche Organuntersuchungen vorgenommen; sie fanden lediglich eine leichte Hodenatrophie und eine Linksverschiebung im Blutbild. — Oertliche Einwirkungen des Dextrans sind von Friberg und Mitarbeiter untersucht worden. Sie fanden im Tierversuch bei subkutaner Applikation eine erhebliche leukozytäre Infiltration an der Injektionsstelle.

Mit Komplement- und Präzipitintesten konnte auch bei längerdauernder Dextranbehandlung keine allergische Reaktion erzielt werden (Grönwall und Ingelmann, Goldenberg und Mitarbeiter), auch nicht bei intraperitonealer Sensibilisierung (Goldenberg und Mitarbeiter, Bull und Mitarbeiter); Bindehautreaktionen verliefen ebenfalls negativ (Goldenberg und Mitarbeiter).

Um das Schicksal des Dextrans zu verfolgen, wurden zunächst Blutspiegel und Ausscheidung im Urin untersucht. Die Resultate waren im wesentlichen gleichlautend (Grönwall und Ingelmann, Thorsén): In der ersten Stunde erfolgte ein ziemlich rascher Abfall im Blutspiegel, dann verlangsamte sich der Abfall; nach 24 Stunden betrug der Serumwert noch etwa ein Viertel, nach 4—5 Tagen war das Blutserum im allgemeinen dextranfrei. Der Initialsturz im Blutserum erfolgte bei kleineren Tieren (Kaninchen) rascher als bei grossen (Hunde). Durch wiederholte Injektionen gelang es, den Dextranspiegel im Serum ziemlich konstant zu halten (Thorsén). Die Ausscheidung verlief dem abfallenden Dextranspiegel im Blut parallel, allerdings mit einer zeitlichen Verschiebung, indem der Hauptteil des Dextrans nicht schon in den ersten Stunden ausgeschieden wurde, sondern innert 24 Stunden. Mit der Ultrazentrifuge konnte gezeigt werden, dass nur Molekularfraktionen unterhalb 50 000 durch die Nieren ausgeschieden werden. — Einen weiteren Ausscheidungsweg haben Engstrand und Aberg gefunden: Bei Katzen wurden 28 % des applizierten Dextrans innerhalb von 9 Stunden im Verdauungskanal nachgewiesen und zwar im Magen- und Duodenalsaft; in der Galle fand sich dagegen kein Dextran. Diese Versuche sind im Tierexperiment bis jetzt nicht bestätigt worden. So konnten Gray und Mitarbeiter im Duodenalsaft von 3 Hunden kein Dextran nachweisen. Nur beim Menschen sind heute einige positive Ergebnisse bekannt geworden (s. später).

Unter Berücksichtigung der Urinausscheidung und der Möglichkeit einer Ausscheidung in den Magen-Darm darf angenommen

werden, dass ungefähr 40—60 % des infundierten Dextrans durch Ausscheidung eliminiert werden. Was geschieht mit dem Rest? Von schwedischer Seite ist ursprünglich die Vermutung ausgesprochen worden, dass das Dextran wahrscheinlich abgebaut werden müsse. Zur Abklärung dieser Frage gibt es verschiedene Wege: a) Aufsuchen von Dextrandepots in den Organen; b) Prüfung des Dextranabbaues im Modellversuch; c) Stoffwechseluntersuchungen in vivo.

Um die Frage der Dextranspeicherung abzuklären, untersuchten Grönwall und Ingelmann Kaninchen, bei denen das injizierte Dextran einer Trockensubstanzmenge von 2 % des Körpergewichts entsprach. Alkalische Extrakte (Leber, Niere, Milz, Muskulatur) wurden mit der Kupfersulfatmethode nach Hint und Thorsén geprüft und ergaben innerhalb der Fehlerbreite der Methode keine Dextrandepots. Zu den gleichen negativen Resultaten gelangte Thorsén, der Tiere mit noch grösseren Dextranmengen (Dextransubstanz von $\frac{1}{3}$ des Körpergewichts) untersuchte. Demgegenüber haben Bull und Mitarbeiter gewisse Dextrandepots in Organextrakten gefunden. Dazu wurden Kaninchen während 7 Tagen mit je 9 g Dextran/kg Körpergewicht vorbehandelt. Die Organextrakte wurden gleichzeitig mit der Kupfersulfatmethode und serologisch überprüft. Bis zu 9 Tagen waren die Proben chemisch und serologisch positiv; nach 21 Tagen waren die chemisch untersuchten Extrakte nur noch teilweise positiv, während in allen serologisch untersuchten Extrakten noch Dextran nachzuweisen war. Nach 35 und 56 Tagen war Dextran nur noch serologisch aufzufinden. — Eine originelle experimentelle Idee hatte Engstrand. Er untersuchte bei Dextrantieren das Blut der Carotis, Pfortader und Lebervene. Werden grössere Mengen Dextran im Pfortaderkreislauf (Ausscheidung im Magen-Darm, Abbau in der Leber) zurückgehalten, dann müsste der Dextranspiegel in der Pfortader und vor allem in der Lebervene deutlich absinken. Entsprechende Versuche an narkotisierten Kaninchen verliefen negativ oder zeigten zum mindesten keine schlüssigen Unterschiede. — Den histochemischen Untersuchungsmodus (Kaninchen) haben Friberg und Mitarbeiter gewählt. Es zeigte sich eine weitgehende Parallele zu den bereits bekannten Ausscheidungsverhältnissen. 4 Stunden nach i. v. Infusion enthielten Glomeruli, Tubuli contorti und Henle'sche Schleifen ein Maximum an Dextran; nach 24 Stunden waren die Zellen wieder nahezu dextranfrei. Die Parallele zeigte sich auch insofern, als der Speichereffekt bei den kleinen Molekülen (28 000, 40 000) viel grösser war, als bei den höheren Molekularfraktionen (75 000 und mehr), die das Nierenfilter nicht passieren. In den Sammelröhren waren entsprechende Mengen von ausgeschiedenem Dextran vorhanden. Im Rahmen des gleichen Zeitraums sind die

histiochemischen Untersuchungen auch noch auf andere Organe (Leber, Lunge, Herz, Milz) ausgedehnt worden, wobei nur die Milz Anhaltspunkte für eine Dextranspeicherung ergab.

Die Abbauprobungen: Vom biochemischen Standpunkt aus darf man die Abbaumöglichkeiten des Dextrans den bekannten, leicht angreifbaren Kohlehydraten, wie z. B. dem Glykogen und der Stärke, nicht ohne weiteres gleichsetzen. Ein erster Unterschied ergibt sich schon daraus, dass das Dextran durch Amylase nicht angegriffen wird (Grönwall und Ingelmann, Süllmann). Zuerst gelang es mit Extrakten aus *Zellvibrio fulva*, einen gewissen Abbau des Dextranmoleküls wahrscheinlich zu machen (Ingelmann). Für die Frage des Abbaues im Organismus sind aber vor allem jene Versuche von Bedeutung, bei denen die Einwirkung von organischen Substraten auf das Dextran geprüft wird. In diesem Sinne haben Bull und Mitarbeiter Blut und Dextran im Mischungsverhältnis 3 : 1 während 7 Tagen im Brutschrank digeriert und pro Tag einen Dextranabfall von 1,5 % gefunden. Die Versuche mit Organhomogenisaten unter Heranziehung von Methylenblau als Indikator verliefen ergebnislos (Bull und Mitarbeiter, Engstrand, Süllmann, Schmitz). Hingegen ist es neuerdings Schmitz gelungen, mit einem anderen Indikator (Triphenyltetrazolium, abgekürzt TTC) positive Ergebnisse zu erzielen (Reduktion von TTC unter Bildung des dunkelroten Farbstoffes Formazan). Schmitz hat festgestellt, dass einige Organhomogenisate (Leber, Milz, Nieren, Muskeln der Ratte) in stande waren, das TTC deutlich kräftiger zu reduzieren, wenn die Homogenisate einen Zusatz von Dextran enthielten. Ausserdem konnte Schmitz zeigen, dass die relative Viskosität des Dextrans bei Gegenwart von Leukocyten etwa um 50 % gesenkt werden konnte. Ueber einen weiteren Abbauprobung hat Ingelmann berichtet: Bei Kaninchen, die mit Schilddrüsenhormon vorbehandelt worden waren, ging der Dextranspiegel rascher zurück als beim unbehandelten Tier. Ingelmann zog daraus den Schluss, dass das Dextran im Rahmen des gesteigerten Stoffwechsels rascher verbrannt wird. Einen anderen indirekten Hinweis auf metabolischen Abbau des Dextrans gewannen Gray und Mitarbeiter aus Stoffwechselversuchen an Hunden (Bestimmung der Dextrose/Stickstoffausscheidung bei phlorizierten Hungertieren vor und nach Dextran). Schliesslich gelang es, bei Mäusen nach markiertem Dextran radioaktive Kohlensäure ($C^{14}O_2$) in der Expirationsluft der Tiere festzustellen. Auf diese Weise wurden 6—25 % des zugeführten Dextrans eliminiert (Cargill und Brunner). Diese Ergebnisse sind kürzlich durch Terry und Yuile in Hundeprobungen (Beobachtungszeit 3, 5, 12 und 14 Tage) bestätigt worden. Sie fanden in der Expirationsluft ein Total an C^{14} , welches je nach Beobachtungsdauer 4,4—20 % der injizierten Dextran-

menge ausmachte. Namentlich diese letzten Untersuchungen liefern den Beweis, dass wenigstens ein Teil des Dextrans im Säugetierorganismus abgebaut wird. Allerdings hat man bis jetzt nie freigesetzte Glukose aufgefunden (Bull und Mitarbeiter, Engstrand und Aberg, Schmitz, Süllmann). Dies müsste aber der Fall sein, wollte man den Abbau zur Glukose als erwiesen ansehen. Schmitz hält es deshalb für viel wahrscheinlicher, dass das Dextran durch einen langsamen und stufenweisen Oxydationsprozess abgebaut wird, der gar nicht über die Glukose, sondern über andere intermediäre Stoffwechselprodukte führt. — Nur von chemischem Interesse ist die Abbaufähigkeit des Dextrans durch Einwirkung von Ultraschall (Lockwood und Pautard, Stacey).

Neuerdings haben Tierversuche von Eichholtz und H. Müller gezeigt, dass auch dem Dextran — wenigstens im Rahmen der Versuchsanordnung — eine kapillardichtende Wirkung zukommt, die diejenige des Rutins, des Kalziums, der Histaminica und anderer Mittel übertrifft. Sie soll sogar derjenigen des Peristons überlegen sein, vor allem deshalb, weil die Wirkung des Dextrans sofort einsetzt (Schubert). Demgegenüber besitzt aber Dextran nach den bisherigen Kenntnissen keine oder zum mindesten keine nennenswerte Fähigkeit zur Toxinausschwemmung (Schubert). Die Frage der kapillardichtenden Wirkung ist aber noch keineswegs abgeklärt und es sei in diesem Zusammenhang z. B. auf die Feststellung hingewiesen, dass Dextran beim Menschen in Brandblasen gefunden worden ist (Bohmansson); also zum mindesten imstande ist, auf eine gewisse Art geschädigte Kapillaren doch zu passieren.

In Anlehnung an die Tatsache, dass die Erhaltung des Körperweisses für die Gewebsheilung von Wichtigkeit ist, hat Thorsén an Kaninchen zu prüfen versucht, wie weit die durch das Dextran bedingte Verdünnung des Plasmaeiweisses einen Einfluss auf die normale Wundheilung ausübt. Die Kaninchen erhielten so viel Dextran (während 5 Tagen total 150 cc), bis das Plasmaeiweiss auf Werte zurückging, die für die Wundheilung als ungünstig anzusehen sind. Trotzdem zeigten 5 Tage alte Wunden in Bezug auf Zerreißfestigkeit kein abweichendes Verhalten gegenüber Normaltieren.

Geeigneter Kolloidgehalt und erfolgreiche Behandlung von Schocktieren waren die Voraussetzung zur klinischen Anwendung des Dextrans beim Menschen. Zuerst haben schwedische Autoren grössere Mengen von Dextran klinisch erprobt (Bohmansson, Thorsén, Grönwall und Ingelmann, Rosenqvist). Bald folgten auch englische (Bull und Mitarbeiter) sowie amerikanische Autoren (Lundy, Turner und Mitarbeiter). Mit Abschluss des Jahres 1949 mag die Zahl der durchgeführten Dextraninfusionen 50 000 überschritten

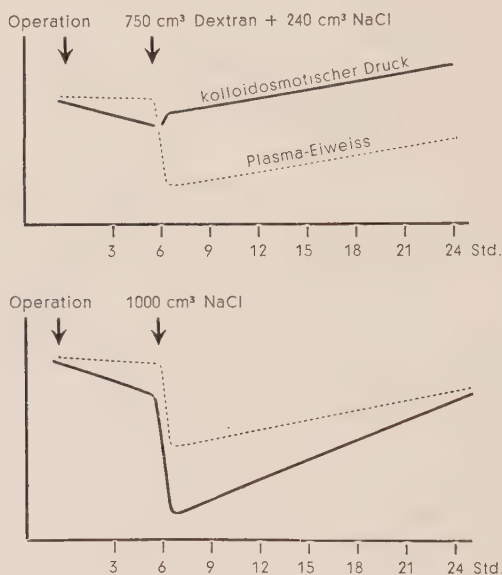
haben; heute ist diese Zahl um ein Mehrfaches grösser. Die klinische Literatur hat bereits einen ansehnlichen Umfang angenommen und stammt aus den verschiedensten Ländern (Evans, Aalkjaer, Bohn, Boué und Huguenard, Hierton, Hoorweg, Kock, Koster, Pelkonen und Mitarbeiter, Rasmussen, Ravdin, Rehn, Tovey, Wallenius, Wilson und Mitarbeiter, Beck, Hildebrandt, Becker und Mitarbeiter, Friedrich und Mitarbeiter, Maycock und McGill). Alle Autoren sind übereinstimmend der Auffassung, dass Dextran als nachhaltig wirkendes Füllmittel ein ebenbürtiger Plasmaersatzstoff ist und in dieser Beziehung die theoretischen Erwartungen erfüllt hat. Auf diesem Hintergrund hat sich das Dextran das ganze Spektrum der verschiedenen Indikationsmöglichkeiten der Plasma-transfusion zu eigen gemacht. So fand Dextran bei allen Typen von Kreislaufleere Verwendung, ebenso sehr beim Blut- wie beim Plasma- und Wasserverlust. Im besonderen wurde von mehreren Autoren auf die gute, dem Plasma durchaus gleichzusetzende Wirkung bei Verbrennungen hingewiesen (Bohman, Bull und Mitarbeiter, Rosenqvist, Ingelmann, Tovey, Maycock und McGill). Allerdings ist gegenüber sehr grossen Dextranangaben eine gewisse Reserve angebracht im Hinblick auf die Eiweissverdünnung, und es wird empfohlen, dem Dextran u. U. Eiweisshydrolysate zuzusetzen (Rosenqvist). Dextran hat auch in der Pädiatrie anstelle von Plasma Eingang gefunden (Koch, Dieckhoff), ferner in der inneren Medizin, z. B. bei der Behandlung des peripheren Kollapses beim Coma diabeticum (Arborelius). Eine vorsichtige Indikation schlagen Engstrand und Aberg bei Ileus vor, weil die Dextranausscheidung in den Darm möglicherweise zu einer unerwünschten Vermehrung des Darminhaltes führen könnte.

Bei der guten hämodynamischen Wirkung des Dextrans lag es nahe, die kolloidosmotischen Eigenschaften auch bei anderen Krankheitszuständen zu erproben. Um die onkotische Wirkung noch zu erhöhen, wurde von Wallenius ein 10 %-iges, elektrolytfreies Dextran zur Behandlung von nephrotischen Oedemen mit Erfolg in Anwendung gebracht. Gleichzeitig hat Wallenius eine Abnahme des Eiweissverlustes im Urin und einen Anstieg der Blutproteine beobachtet. Ähnliche Überlegungen legte Vara der Behandlung von Schwangerschaftsintoxikationen zu Grunde. Neben der Verbesserung der Hypoproteinämie führt Vara die auffallend guten Erfolge bei 21 Fällen (davon 15 schwere präeklampsische und 2 eklampsische) auf die Bindung von Toxinen an das Dextranmolekül zurück. In diesem Sinne hat Ohlsson Dextran bei Barbitursäurevergiftung verwendet. Die bisherigen Ergebnisse über eine allfällige Entgiftung des Körpers durch Dextran erlauben noch keine sicheren Schlüsse.

Nach Bohmansson ist Dextran auch intrasternal, intrakutan und subkutan verträglich. Paravenös soll es allerdings zu milden klinischen Reizzuständen führen, entsprechend den bereits erwähnten tierexperimentellen Untersuchungen. In einem Fall von sternaler Applikation zeigte der Markausstrich keine Veränderungen. Dextran lässt sich mit anderen Infusionslösungen ohne weiteres mischen. Bezüglich Infusionsmenge gibt es nach Ansicht schwedischer Autoren praktisch keine obere Grenze, sofern die Indikation gegeben ist. Kranke, die in einmaliger Applikation weit über 1 Liter und im Verlaufe einer längerdauernden Behandlung viele Liter, zum Teil über 30—40 Liter Dextran erhalten haben, sind in schwedischen Spitälern keine Seltenheit (Grönwall, pers. Mittlg.).

Verweildauer und Ausscheidungsverhältnisse beim Menschen decken sich im wesentlichen mit den Ergebnissen des Tierversuchs (Bohmansson, Thorsén, Ingelmann, Bull und Mitarbeiter, Turner und Mitarbeiter). Unmittelbar im Anschluss an die Dextraninfusion erreicht der Blutspiegel ungefähr eine Höhe, die der applizierten Menge entspricht. So zeigt der Blutspiegel nach 1—2 Litern Dextran 1—2,5 g % (Thorsén). Dann folgt auch beim Menschen ein initialer Sturz des Blutspiegels. Am ersten Tag verschwindet ungefähr $\frac{1}{3}$ des Dextrans aus der Blutbahn; am 4. und 5. Tag lassen sich nur noch unbedeutende Dextranmengen im Blut nachweisen und am 6. und 7. Tag sinken die Werte praktisch auf Null. Manchmal erfolgt der Abfall noch schneller, so dass die annähernden Nullwerte bereits am 3. Tag erreicht sind. Das Blut zeigt eine der Dextrankonzentration parallel verlaufende Verdünnung, die sich am Rückgang der Eiweisswerte, der Zahl der korpuskulären Elemente sowie am Verhalten des Hämatokrit und des spezifischen Gewichts leicht verfolgen lässt. Gewisse Aenderungen im Elektrolytgehalt, wie das anfängliche Absinken von Na und K, dürfen ebenfalls als Verdünnungseffekte zu deuten sein. Andere Verschiebungen der Elektrolyte, wie der spätereinsetzende Kaliumanstieg und eine leichte Aenderung der Bikarbonate im Sinne der Azidose (Turner und Mitarbeiter) entbehren der Nachkontrolle und lassen sich vorläufig nicht erklären. — Im Urin fällt die grösste Ausscheidungsquote in die ersten 6—8 Stunden. Am ersten Tag werden etwa 20 % des verabreichten Dextrans ausgeschieden; am zweiten Tag ungefähr 10 % und am dritten Tag noch 1—2 %; am vierten bis fünften Tag ist der Urin in der Regel dextranfrei. Die ausgeschiedene Totalmenge schwankt nach verschiedenen Angaben zwischen (9) 20 und 30 % (Bohmansson, Bull und Mitarbeiter, Grönwall und Ingelmann, Thorsén). Die ausgeschiedenen Mengen entsprechen der niedrigen Molekularfraktion. So fand Thorsén ein Höchstmolekulargewicht im Harn von 25 000, Ingelmann ein solches von 36 000.

— Wie teilweise beim Tier gibt es anscheinend auch beim Menschen einen Ausscheidungsweg über den Magen-Darmkanal. Engstrand und Mitarbeiter haben bei 3 Patienten mit akutem Darmverschluss bedeutende Dextranmengen im Magensaft nachweisen können. In die Galle wird das Dextran vermutlich auch beim Menschen nicht ausgeschieden. Obschon der Dextranspiegel bei einem Kranken mit Choledochusdrainage über 1 gr % betrug, wurde in der Galle bei mehrmaliger Untersuchung kein Dextran gefunden (Bull und Mitarbeiter).



Tab. 4

Trotz des initialen Sturzes des Dextrans im Blutserum bleibt der kolloidosmotische Druck, abgesehen von gewissen Schwankungen, im wesentlichen normal, nach Bohmansson kann er zunächst etwas absinken, um allmählich wieder anzusteigen. Thorsén fand sogar von Anfang an leichte Anstiege, die unter Umständen längere Zeit anhielten, besonders nach wiederholten Dextraninfusionen (s. Tab. 4).

Von Wichtigkeit ist die Tatsache, dass Dextran regelmässig zu einer Erhöhung der Blutsenkung und zu Pseudoagglutination oder Geldrollenbildung der roten Blutkörperchen führt. Derartige Veränderungen werden bekanntlich auch durch andere grossmolekulare Stoffe (Gummi arabicum, Gelatine, Pectin) hervorgerufen. Dies

sind physikalisch-chemische Begleiterscheinungen, die mit der Konzentration und Molekulargrösse des betr. Stoffes proportional zunehmen und ihrem Wesen nach recht unklar sind (Thorsén und Hint). Beim Dextran sind die Veränderungen reversibel, sobald das Blut wieder dextransfrei ist. Bezüglich Pseudoagglutination geben Bull und Mitarbeiter die folgenden Werte an: Unterhalb einer Dextranskonzentration von 0,25 gr % fehlt Geldrollenbildung, bis zu 0,5 gr % ist sie unbedeutend, von 0,75 gr % an jedoch ausgeprägt. Erhöhte Salzkonzentration hält die Agglutination auf, ebenso eine Verdünnung des Blutes auf 1 : 3 (Bull und Mitarbeiter). Um einer allfälligen Störung bei der Blutgruppenbestimmung aus dem Weg zu gehen, haben Bull und Mitarbeiter empfohlen, vor jeder Dextransapplikation eine Blutentnahme zu machen. Demgegenüber haben Roche und Mitarbeiter bezüglich ABO, Rh und Kreuzproben keine Störungen bei der Blutgruppenbestimmung erlebt, obwohl es sich um 26 normale Versuchspersonen und Schockpatienten mit einem Dextranspiegel von 0,135—1,72 gr % handelte. Die osmotische Resistenz wird durch Dextran nicht beeinflusst (Bull und Mitarbeiter), ebenso bleibt die Blutungs- und Gerinnungszeit unverändert. Dextran tritt nicht in die roten Blutkörperchen ein. Die Wundheilung wird nach grobklinischen Beobachtungen selbst bei einem Dextranspiegel von 1—2 gr % nicht gestört (Bohmansson und Mitarbeiter).

Da die Schweden schon seit mehreren Jahren Dextran in grossem Umfang benutzen, hat man dort Gelegenheit gehabt, allfälligen Speicherveränderungen auch beim Menschen autoptisch nachzugehen. Bis jetzt hat man mit den gewöhnlichen Untersuchungsmethoden keine histologischen Veränderungen in den verschiedensten Organen gefunden, selbst nicht bei Patienten, die grosse Dextransmengen erhalten hatten. Beispielsweise wird das negative Untersuchungsprotokoll eines verstorbenen Kranken mitgeteilt, der im Verlaufe einiger Wochen 7 Liter Dextran, das sind rund 1 kg Trockensubstanz, erhielt (Grönwall, persönl. Mitteilung).

Eine wichtige Frage bilden die allfälligen Infusionsreaktionen nach Dextran. Leider ist die Literatur darüber nicht sehr umfangreich. Da heute bereits mehrere Fabrikationsprodukte vorliegen und da eine Hauptschwierigkeit bei der Herstellung in der vollständigen Eliminierung proteinhaltiger Ballaststoffe liegt, dürfte es richtig sein, die einzelnen Produkte gesondert zu betrachten.

Schwedisches Dextran: In einer ersten klinischen Beobachtungsreihe fanden Bohmansson und Mitarbeiter 2,2 % Nachreaktionen —es handelte sich um Dextran, das zusätzlich mit phys. Kochsalzlösung verdünnt wurde —, im Gegensatz zu 4,3 % bei reinen Kochsalzlösungen. Thorsén erwähnt in seinem Bericht über 16 750

Dextraninfusionen 5 Fälle von stärkerer Reaktion mit Lendenschmerz, Asthma, Urticaria und Blutdruckabfall. Der Einsatz von rund 24 000 Flaschen „Macrodex“ in 107 schwedischen Krankenhäusern während der ersten 18 Versuchsmonate ergab eine Komplikationsfrequenz von 1—2 ‰ (Grönwall). In 6 Fällen trat leichte vorübergehende Urticaria auf, in 2 Fällen Asthma bei Asthmatikern, in 1 Fall wurde vorübergehend eine verminderte Diurese beobachtet, in einigen Fällen stellten sich Schüttelfrost und Fieber ein, in 15 Fällen Oppressionsgefühl, Atembeschwerden, Kopf- und Lendenschmerz. Wohl waren in einigen Fällen die Reaktionen bedrohlich, sie gingen aber in den meisten Fällen rasch vorüber und in keinem Falle war der Tod die Folge. Nach Grönwall wurden in den letzten Jahren trotz eines erhöhten Verbrauchs von „Macrodex“ keine derartigen Störungen in Schweden mitgeteilt, wahrscheinlich darum, weil die industriellen Herstellungsmethoden nunmehr verbessert worden sind. Ebenso hat Koch in der Pädiatrie keine Nachreaktionen mehr beobachtet. Ueber das vollständige Fehlen von Nachreaktionen berichten auch einige deutsche Autoren (Beck, Rehn, Hildebrandt, Becker und Mitarbeiter), anhand von allerdings nur kleinen Untersuchungsreihen (48, 130, 75, 15 Fälle). Gehäufte schwere Reaktionen mit „Macrodex“ sind bis jetzt nur von Pulaski am Brooke Army Hospital bei Kriegsverletzten aus Korea beobachtet worden. Aus diesem Grunde hat Evans, der die Beobachtungen von Pulaski zitiert, namentlich bei Verbrennungen die Verwendung von Dextran mit Vorsicht beurteilt. Die erwähnte Beobachtung von Pulaski hat in interessierten Kreisen zu verschiedenen Diskussionen Anlass gegeben, ohne dass man die Ursachen für diese gehäuften Reaktionen hätte erklären können.

Englisches Dextran: Bull und Mitarbeiter haben in ihrem Beobachtungsgut keine Nachreaktionen festgestellt, sogar bei 50 allergischen Kranken fehlten sie. Eine genaue Statistik über 2436 Flaschen Dextran bei 1647 Patienten haben Maycock und McGill bekanntgegeben: Nachreaktionen zeigten im ganzen 30 Patienten (= 1,8 ‰). Davon gehörten 10 Kranke mit einfachen fieberigen Nachreaktionen zum sog. I. und II. Grad nach De Gowing (= 0,6 ‰); bei 5 Kranken handelte es sich um Fieberreaktionen III. Grades, darunter eine ziemlich schwere Reaktion mit Schüttelfrost, Cyanose, Blutdruckabfall und Schweissausbruch (= 0,3 ‰). Bei den übrigen Kranken handelte es sich um folgende Erscheinungen: Lenden- oder Kopfschmerz, Urticaria, Lidoedem, 4 mal zeigten sich besonders schwere Reaktionen mit Erbrechen, Cyanose und Kollaps, Hyperämie in Gesicht, in Armen, Inkontinenz und heftige Lendenschmerzen, dabei kam 1 Carcinomkranker ad exitum. Die pathologisch-anatomische Diagnose sprach von der Möglichkeit

eines anaphylaktischen Schocks. Nach Maycock und Mc Gill ist das Wesen dieser Reaktionen unklar. Es wird an die Möglichkeit einer Sensibilisierung gegen *Leuconostoc mesenteroides* sowie gegen *Pneumococcus* Typ II oder XX gedacht (vgl. S. 23). Ein Vergleich mit 16 296 Blutkonserven ergab 1,2 % fiebrige Nachreaktionen (I.—III. Grades), bei 1007 Trockenplasmainfusionen 0,2 %.

Amerikanisches Dextran: Bei 57 Patienten haben Wilson und Mitarbeiter keinerlei Störungen beobachtet.

In Bezug auf die klinische Verträglichkeit haben Bohmansson und Mitarbeiter ausserdem Leber- und Nierenfunktionsprüfungen durchgeführt. Hippursäuretest, Phosphattest, Bilirubin- und Urobilinbestimmungen im Blut ergaben normale Werte, ebenso die Prüfung der Nierenfunktion (Ausscheidungsmenge), spez. Gewicht, Salzausscheidung, Sediment, Rest-N, in einigen Fällen auch Clearance). Gelegentlich fanden die Autoren eine geringfügige Albuminurie, die meistens ebenso häufig auftrat wie bei Vergleichspersonen nach Kochsalzinfusionen. Nach einer Rectumamputation sowie nach Magenresektion trat während 3 Tagen eine Hämaturie auf, die mangels einer anderen Erklärung möglicherweise mit dem Dextran zusammenhing. Für das amerikanische Dextran haben Fleming und Mitarbeiter an 13 normalen Versuchspersonen nach 500—1500 cc Dextran ebenfalls keine klinisch fassbaren Nierenstörungen feststellen können (Kreatinin- und Paraminohippurat-Clearance, tubuläre Ausscheidungsmenge).

Schliesslich sei noch kurz darauf hingewiesen, dass sich Dextran ebenso wie andere hochmolekulare Stoffe zum Aufdecken von inkompletten Antikörpern in der Blutgruppenserologie eignet (Bonnel, Grubb, Jones).

Für das Periston wurden in Verbindung mit einem Lokalanästheticum Epidural-Plomben entwickelt (Weese). Der Gedanke ist kürzlich von May für die Herstellung einer MacroDEX-Veritol-Plombe zur Periduralbehandlung eines extremen peripheren Kreislaufkollapses aufgegriffen worden (8 cc MacroDEX + 2 cc Veritol).

III. Eigene Untersuchungen

Bei der Beurteilung von Plasmaersatzstoffen sind eine ganze Reihe von Kriterien zu berücksichtigen (s. Tab. 2). Nicht alle sind gleich wichtig. Ferner gibt es Kriterien, deren Bedeutung noch nicht völlig geklärt ist. Im Vordergrund stehen folgende Anforderungen: 1. gute Verweildauer, d. h. der Plasmaersatzstoff muss imstande sein, i. v. zugeführtes Wasser im Kreislauf zurückzuhalten; auf welche Weise dies geschieht, ist nicht von ausschlaggebender Bedeutung, sei es der kolloidosmotische Druck oder handle es sich um eine besonders ausgeprägte gefässdichtende

Wirkung; 2. gute klinische Verträglichkeit. Bei einer Reihe von hochmolekularen Stoffen zeigte sich, dass nachhaltige Auffüllung und klinische Verträglichkeit für die Beurteilung eines Plasmasersatzstoffes noch nicht genügen. Ein 3. Kriterium ist mit von wesentlicher Bedeutung: die Frage der Eliminierung aus dem Körper. Für viele hochmolekulare Stoffe, die nicht von Eiweissabkömmlingen stammen (z. B. Pectin, Methylcellulose, Periston u. a. m.), gelten Speichervorgänge als gesichert. Beim Dextran bestand in dieser Beziehung Unsicherheit, weil die tierexperimentellen Ergebnisse von einander abweichen. Schwedische Autoren haben Speicherung weder chemisch noch histologisch aufdecken können (Grönwall und Ingelmann, Thorsén), abgesehen von fraglichen Ablagerungen in der Milz (Friberg und Mitarbeiter) und vorübergehender Absetzung in den Sekretionselementen der Niere. Demgegenüber gelang englischen Autoren ein Depotnachweis bis zu 8 Wochen (Bull und Mitarbeiter); ferner fanden amerikanische Autoren (Goldenberg und Mitarbeiter, Lundy und Mitarbeiter, Turner und Mitarbeiter) toxische Organveränderungen, vermutlich aber bedingt durch ein noch unvollkommenes Dextranprodukt. Beim Menschen waren vereinzelte Autopsiebefunde negativ (Grönwall und Ingelmann).

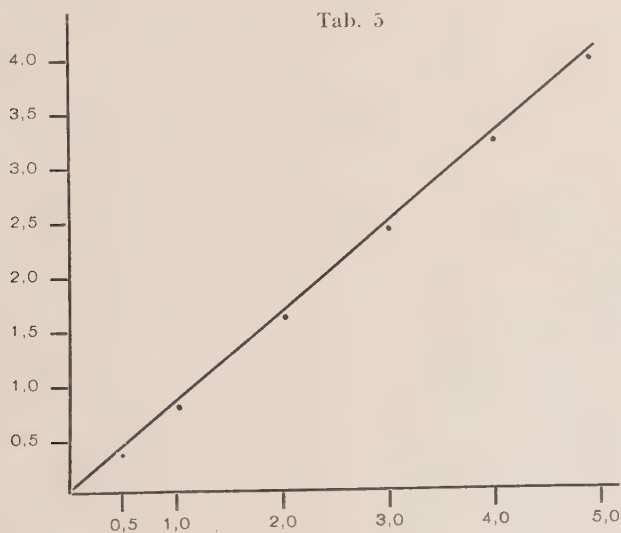
Auf dieser unklaren Grundlage erschien es angezeigt, die Frage der Organspeicherung erneut zu untersuchen. Für die widersprechenden Ergebnisse kamen verschiedene Erklärungsmöglichkeiten in Betracht: In Bezug auf das Tiermaterial waren die Versuchsbedingungen bei den meisten Autoren einheitlich (Kaninchen). Unterschiede ergaben sich dagegen hinsichtlich der untersuchten Dextranpräparate (schwedisches, englisches, amerikanisches Dextran). Vorausgesetzt, dass es sich um genügend weit hydrolysierte Produkte handelte, war ein grundsätzlicher Unterschied zwischen den einzelnen Provenienzen des Dextrans kaum anzunehmen. Hingegen waren Bedenken gegenüber dem chemischen Dextrannachweis in Erwägung zu ziehen, weil eine Störung durch den Kohlehydratgehalt bestimmter Organe zum mindesten möglich erschien. Aus diesem Grunde wurde zunächst die bisherige Methodik des chemischen Dextrannachweises einer Prüfung unterzogen und weiteren tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen vorangestellt.

1. Chemische Bestimmung von Dextran in biologischem Material

Dextran wird in alkalischer Lösung durch Kupfersulfat gefällt; der Niederschlag enthält Kupfer. Auf dieser Fällung beruht eine von Hint und Thorsén angegebene Methode zur Dextranbestimmung im Blut und anderen Körperflüssigkeiten, ausgenommen Urin: Zum alkalisch gemachten Trichloressigsäurefiltrat wird eine genau abge-

gemessene Menge einer citrathaltigen Kupfersulfatlösung gegeben, der Niederschlag wird abzentrifugiert, und in der überstehenden Lösung wird der Gehalt an nichtgebundenem Cu^{++} kolorimetrisch mit Diäthylthiocarbamat bestimmt. Die Menge des gebundenen Kupfers steht nach Hint und Thorsén in keinem einfachen (stöchiometrischen) Verhältnis zur vorhandenen Dextranmenge.

Die „Kupfermethode“ bildet vorläufig den gangbarsten und zuverlässigsten Modus für den Nachweis von Dextran auf chemischem Wege. Sie ist verhältnismässig einfach, in manchen Fällen auch spezifischer als andere Verfahren, ausserdem gestattet sie die Erfassung kleiner Dextranmengen. Süllmann *) hat bei der Methode nach Hint und Thorsén die Fällungsbedingungen etwas abgeändert: Die Bestimmung der überschüssigen Kupferionen erfolgt nicht kolorimetrisch, sondern titrimetrisch. Ferner wird für die Fällung ein konzentrierteres Kupferreagens benützt.



Eichkurve. Abszisse: mg Dextran. Ordinate:
Titrationsdifferenz (cc 0,005 n $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$).

Die Titration beruht auf der Oxydation von Kaliumjodid durch Cu-Ionen in saurer Lösung und Bestimmung der freigesetzten Jodmenge mit Na-thiosulfat. Kupferreagens: 6 g Kupfersulfat, crist. + 30 g Natriumcitrat, tert., crist., mit Wasser ad 1000 cc.

Auf diese Weise erhält man mit wässrigen Lösungen von Dextran

*) Süllmann, Leiter der Laboratorien an der Chir. Univ. Klinik Basel.

(„Macrodex“) eine fast lineare Beziehung zwischen der vorhandenen Dextranmenge und der von ihr gebundenen Kupfermenge (Tab. 5), so dass sich die Methode zur Bestimmung von Dextran in Plasma, Urin und Faeces gut eignet. Glukose, in physiologischer Konzentration, hat keinen Einfluss auf die Dextranbestimmung. Anders verhält es sich mit der Einwirkung von Glykogen. Bei bestimmten Mengenverhältnissen beobachtet man, dass Glykogen die Dextranfällung vollständig verhindert. Mit dem 0,6 %-igen Kupferreagens z. B., wie es von Süllmann Verwendung findet, ist die Dextranfällung bei Anwesenheit von mehr als 15 mg unvollständig; wird ein schwächeres Reagens benützt, z. B. eine 0,15 %-ige Lösung, so unterbleibt die Dextranfällung gänzlich. Diese Feststellung ist von Wichtigkeit. Das Ausbleiben der Dextranfällung kann bei der Untersuchung von Glykogen-haltigem Material zu Täuschungen Anlass geben. Ergibt die „Kupfermethode“ beispielsweise mit Leberextrakten ein negatives Resultat, so ist damit nicht ohne weiteres bewiesen, dass die Leber tatsächlich dextranfrei ist. Hint und Thorsén verwenden zur Dextranfällung ein ziemlich stark verdünntes Kupferreagens, mit dem nach unseren Versuchen schon bei kleinen Dextranmengen eine unvollständige Fällung der Dextran-Kupfer-Verbindung zu erwarten wäre. Darum dürfte die Vermutung berechtigt sein, dass die von den Schweden erhaltenen negativen Ergebnisse bezüglich Organspeicherung unter Umständen auf methodische Mängel zurückzuführen sind.

2. Klinische Untersuchungen

Im ganzen kamen bei 48 Patienten 83 Flaschen zu 500 cc „Macrodex“ *) zur intravenösen Verwendung. In 26 Fällen diente Dextran zur Behandlung operativen und postoperativen Blutdruckabfalles, in 3 Fällen zur Behandlung des Kreislaufs bei Peritonitis, in 3 Fällen kam es bei traumatischem Schock mit Blutverlust zur Anwendung, in 1 Fall bei Verbrennung. Auf jeden Kranken entfielen 1—3 Flaschen; der Kranke mit Verbrennung erhielt im ganzen 5 Flaschen. Dextran allein erhielten 9 Kranke, den übrigen wurde Dextran neben Blut und Plasma verabreicht. Trotz dieser sehr kleinen Beobachtungszahl liess sich der gute haemodynamische Effekt, den das Dextran ausübt, bestätigen. Ausserdem glauben wir, in Übereinstimmung mit anderen Autoren (Grönwall, pers. Mittlg.), dass man mit Dextran die eine oder andere Blut- oder Plasma-transfusion ersetzen kann und dass Dextran somit als blutsparende Massnahme von Bedeutung ist.

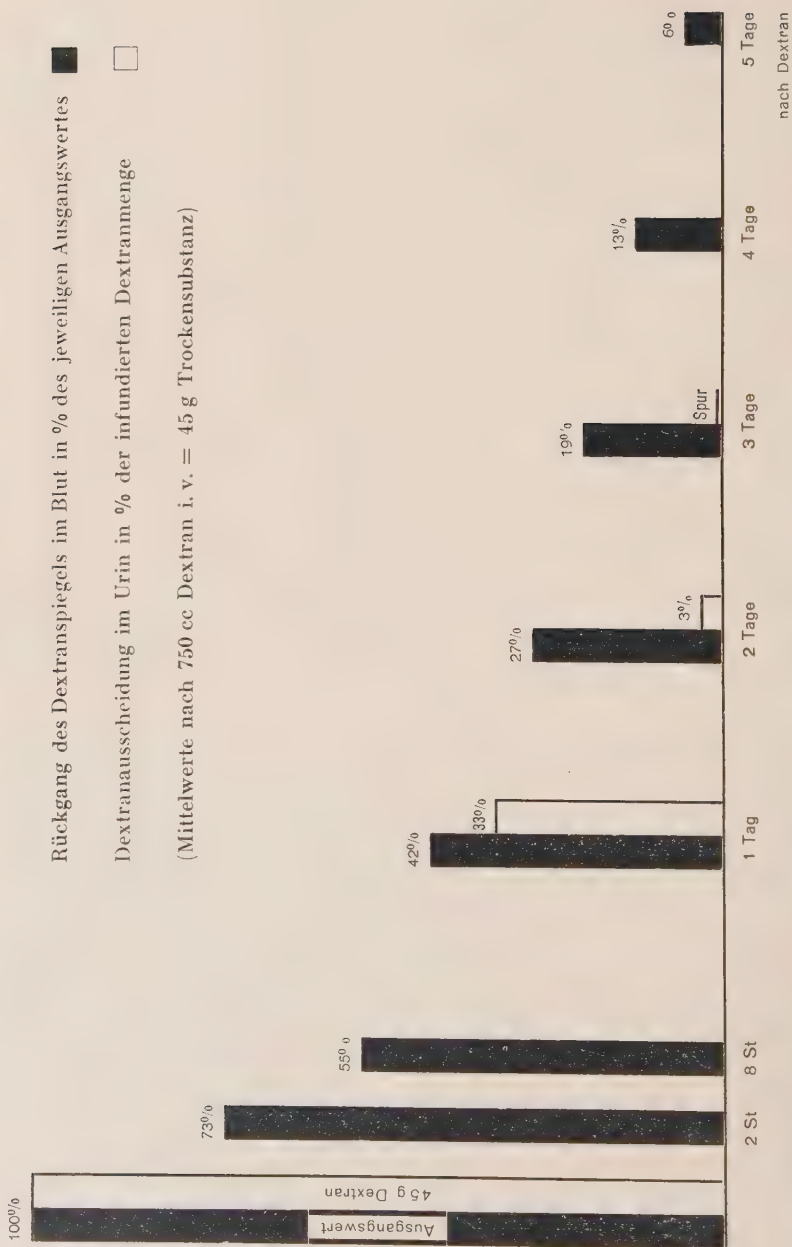
*) Die Schweizer Vertretung der Fa. Pharmacia in Stockholm hat uns in verdankenswerter Weise die nötigen Flaschen Dextran sowie Trockensubstanz zur Überprüfung der Bestimmungsmethode zur Verfügung gestellt.

15 Kranke mit normalen Kreislaufverhältnissen (Frakturen, maligne Tumoren, Gangraen) erhielten je 750 cc Dextran (= 45 g Trockensubstanz) zu besonderen Untersuchungszwecken: Dextran Spiegel im Blut, Verdünnungseffekte, Senkung, Blutgruppenbestimmung, Ausscheidung im Urin, Urinuntersuchung.

Dextran Spiegel im Blut (vgl. Tab. 6, 7, 8, 9): Der Charakter des Abfalls ist individuell verschieden, zeigt aber doch bei allen Fällen eine gewisse Gleichmässigkeit, die eine Notierung der Mittelwerte rechtfertigt (Tab. 11). 750 cc Dextran ergaben einen anfänglichen Blutspiegel von rund 0,5 g%, was mit den bisherigen Angaben (Thorsén) annähernd übereinstimmt. Demgegenüber zeigten aber unsere Untersuchungen fast regelmässig einen grösseren initialen Sturz. Nach 2 Stunden waren die Ausgangswerte im Mittel um $\frac{1}{4}$ (um 10—44 %) gesunken, nach 8 Stunden nicht ganz um die Hälfte (um 32—55 %). Nach Thorsén verschwindet am 1. Tag etwa $\frac{1}{3}$ des Dextrans aus dem peripheren Blut. Wir haben einen mittleren Verlust von 58 % (41—71 %) gefunden; dann erfolgte der Abfall langsamer, wobei unsere Werte nach 3, 4 und 5 Tagen eher etwas höher lagen als nach bisherigen Angaben (Thorsén). In einem Fall war das Blut nach 5 Tagen dextranfrei.

Ausscheidung im Urin (Tab. 10, 11): Unsere Ergebnisse zeigen ein recht unregelmässiges Bild. Die ausgeschiedene Totalmenge schwankt zwischen rund (1,2) 10 und 30 g, das sind ($2\frac{1}{2}$) 22—65 % des zugeführten Dextrans. Bemerkenswert dürfte die Beobachtung sein, dass die Dextranausscheidung im einen Fall gänzlich ausgeblieben ist; ein Bestimmungsfehler war dabei nicht ersichtlich. Wenn man die beiden niederen Extremwerte berücksichtigt, so ergibt sich eine totale mittlere Ausscheidungs menge von 36 % des zugeführten Dextrans, ohne Einrechnung dieser Extremwerte eine solche von 45 %. Wir haben damit eine etwas höhere Ausscheidungsquote im Harn gefunden, als den bisherigen Literaturangaben entspricht, auch in Bezug auf die erste 24-Stunden-Menge, die bei uns einen Mittelwert von 33 % ergab (Tab. 11).

Plasmaproteine und rote Blutkörperchen (vgl. Tab. 6, 7, 8) veränderten sich zunächst im Sinne eines Verdünnungseffektes, der sehr verschieden lang anhält, womit erneut gezeigt wird, dass Plasmaproteine und rote Blutkörperchen nur in Einzelfällen ein brauchbares Kriterium für die Verweildauer bilden, niemals aber ein Kriterium, von dem man durchgehende Regelmässigkeiten erwarten darf. Ganz unzweckmässig sind in dieser Beziehung das Auszählen der weissen Blutzellen und Hämoglobinbestimmungen. In dieser Beziehung lassen sich auch die Ergebnisse unserer Fälle nicht verwerten.



Tab. 11

Pat. Ha, arteriosklerot. Gangraen;		750 cc Dextran i. v. (= 45 g Trockensubstanz)				
Zeit nach Infusion	Dextranspiegel im Blut mg %	Dextranmenge im Urin		Plasmaproteine g %	r. Blk. Mll.	Senkung
		g	in % des infund. Dex.			
vorher	0			7,13	3,4	94/108
sofort	503			5,13	3,1	108/130
2 Std.	410			5,45	3,1	23/ 70
8 Std.	301			5,41	2,8	112/136
12 Std.	280			5,76	3,0	126/137
1 Tag	222	17,4	38,66	5,82	3,1	114/123
2 Tage	135	2,86	0,63	6,0	3,2	122/125
3 Tage	82	0,4	0,08	6,1	3,2	114/123
4 Tage	59	0		6,41	3,1	
5 Tage	14			6,15	3,0	90/100
total		20,6	45,9			

Tab. 6

Pat. Ga, Lungen-Neo.;		750 cc Dextran i. v. (= 45 g Trockensubstanz)				
Zeit nach Infusion	Dextranspiegel im Blut mg %	Dextranmenge im Urin		Verdünnungseffekte		Senkung
		g	in % des infund. Dex.	Plasmaproteine g %	r. Blk. Mill.	
vorher	0			7,41	3,9	90/110
sofort	636			5,42	2,5	verklumpt
2 Std.	358			6,45	3,9	„
8 Std.	294			6,36	3,4	102/110
12 Std.	238			6,05	3,5	104/—
1 Tag	181	25,5	56,6	6,4	3,7	108/122
2 Tage	145	3,9	0,86	6,47	4,3	100/120
3 Tage	77	quat. Spur		6,5	4,0	80/ 95
4 Tage		0		6,74	4,2	55/105
5 Tage	50			6,67	3,7	75/110
total		29,4	65,3			

Tab. 7

Pat. Em, Mamma Ca recid.; 750 cc Dextran i. v. (= 45 g Trockensubstanz)					
Zeit nach Infusion	Dextranspiegel im Blut mg %	Dextranmenge im Urin		Verdünnungseffekte	
		g	in % des infund. Dex.	Plasmaproteine g %	r. Blk. Mill.
vorher	0			6,03	3,2
sofort	520			4,78	2,7
2 Std.	355			5,14	3,5
8 Std.	286			4,76	3,5
12 Std.	278			4,88	3,5
1 Tag	228	9,2	20,4	5,48	3,1
2 Tage	183	0,9	2,0	6,03	3,1
3 Tage	146	0,3	0,66	5,76	3,0
4 Tage	93	0		6,34	3,4
5 Tage	77			6,34	3,2
total		10,4	23,1		

Tab. 8

Dextranausscheidung im Urin

nach 750 cc Dextran i. v. (= 45 g Trockensubst.)

Zeit nach Infusion	Patienten								
	Ha.	Ga.	E.	T.	Schw.	K.	Ho.	Wy.	We.
24-Stunden-Urin	g	g	g	g	g	g	g	g	g
	17,4	25,5	9,2	24,2	0	18,3	13	25,5	0
	2,68	3,9	0,9	0,8	0	0	0	0	1,17
	0,4	qual. Spur	0,3	0,1	0	0	0	0	0
4 Tagen	0	0	0	0	0				
Totalmenge in g	20,66	29,4	10,4	25,1	0	18,3	13	25,5	1,17
Totalmenge in % des infundierten Dextrans	45,9	65,3	23,1	55,6	0	40,6	28,8	56,6	2,6

Tab. 10

Die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen wurde in allen Fällen deutlich beschleunigt; sie ging auf den Ausgangswert zurück, sobald das Blut nurmehr 40—110 mg% Dextran enthielt. 2 Mal war das Blut verklumpt (Tab. 7).

In 5 Fällen wurden Blutgruppenbestimmungen vorgenommen (sofort, 2, 8, 12 Std., 1 und 2 Tage nach Dextraninfusionen). 4 Mal lautete die Formel A₁Rh pos., einmal ORh pos. Blutkörperchen- und Serummerkmale liessen sich mit den üblichen Methoden ohne Schwierigkeit bestimmen, mit Ausnahme eines Falles (Tab. 7). Hier zeigten 3 Blutproben nur sehr schwache Agglutination der O- und Rh-Blutkörperchen, obschon die Dextrankonzentration nicht höher war als in den übrigen Fällen. Es handelte sich um jene Blutproben, die beim Prüfen der Senkungsgeschwindigkeit Verklumpung ergaben.

Blutbilder und Urinproben (Fiweiss, Zucker, Sediment) wurden während einer Beobachtungszeit von 5 Tagen täglich vorgenommen und ergaben durchwegs keine Abweichungen.

Nachreaktionen und Störungen: Von den 48 Kranken zeigten 47 keinerlei Störungen, namentlich auch keine Temperatursteigerung. Nur bei dem einen, sonst gesunden Patienten mit Fraktur trat fast unmittelbar nach Abschluss der Infusion eine Störung auf: Rötung und Schwellung der Bindehaut, Tränenfluss, Oedeme der Lider und Wangen, Leukocytose von 14 000. Nach 2½ Stunden waren die Erscheinungen bis auf eine leichte Restinjektion der Conjunctiven und etwas Schwindelgefühl abgeklungen. Diese Erscheinungen lassen zum mindesten an eine Parallele zu der artspezifischen Ueberempfindlichkeit beim Tier denken, die wir heute als Histaminschock auffassen müssen (s. S. 23).

3. Tierversuche

Für die Untersuchung allfälliger Speicherreaktionen im Gewebe dienten 10 Kaninchen.

Gewicht der Tiere zwischen 1900 und 3970 g. Vorbehandlung: Während einer Woche bekam jedes Tier 250 cc Dextran i. v., das eine Tier zusätzlich 50 cc intraperitoneal; das waren 3,8—7,9 g Dextran pro kg bzw. 6,5 g/kg im Mittel (dies entspräche 7½ Liter Dextran bei einem Erwachsenen von 70 kg). Tötung von je 2 Tieren nach 5, 10, 20, 39 und 125 Tagen. Histologische Untersuchung der Leber, Milz und Nieren.

Der intraperitoneale Applikationsweg ist gangbar, weil das Dextran in die Blutbahn übergeht, wie aus Vorversuchen (Tab. 12) zu ermitteln war. Die maximalen Resorptionswerte liegen innerhalb der ersten 24 Stunden.

Ergebnisse: Sämtliche Tiere ertrugen das Dextran störungsfrei.

Leber, Milz und Nieren liessen keine geweblichen Reaktionen erkennen, wie sie bei anderen grossmolekularen Stoffen bekannt geworden sind (vgl. S. 15, 16 und 17). Bei gewöhnlicher Färbung war das histologische Bild durchwegs normal. Eine Ausnahme machten nur die beiden Tiere nach 125 Tagen Dextran, die in den Nieren vereinzelte interstitielle Rundzelleninfiltrate bei sonst normalem Befund aufwiesen. — Die Sudanfärbung zeigte in der Leber von 4 Tieren (je 1 Tier 5 und 10 Tage, 2 Tiere 39 Tage nach Dextran) geringe bis mässige feintropfige Fettablagerung in den Leberzellen. Die übrigen Präparate, einschliesslich der Nieren, ergaben kein Fett. —

Zeit nach 50 cc Dextran intraabdominal.	Dextranspiegel im Blut bei		
	Tier Nr. 654	Tier Nr. 551	Tier Nr. 686
	mg %	mg %	mg %
1 Std.	91	191	158
3 Std.	165	355	259
7—9 Std.	197	382	296
1 Tag	112	122	174
2 Tage	100	101	190
3 Tage		69	84
4 Tage		48	65

Tab. 12

Am eindrucklichsten von allen Befunden war die intensive Glykogenfärbung mit Karminrot nach Best in der Leber, die bei allen Tieren in etwas verschiedenen Graden gefunden wurde, bei leichteren Fällen etwas intensiver in den zentralen und periportalen Abschnitten, sonst aber gleichmässig und sehr dicht über die ganzen Läppchenbezirke verteilt. Ausserdem fand man vereinzelte Karminfärbungen an Nieren und Milz: Die beiden Tiere, welche 20 Tage nach Dextran untersucht worden sind, zeigten im Mark und an der Rinden-Markgrenze Gruppen von Harnkanälchen mit hellen Zellen, in denen reichlich rot gefärbte Körnchen abgelagert waren. Bei einem weiteren Tier (5 Tage nach Dextran) wurde derselbe Befund auch im Endothel vereinzelter Nierenvenen erhoben. — Bei den Milzschnitten ergab nur ein einziges Tier positive Karminfärbung und zwar in der Wand von kleinen Gefässen und einzelner Pulpaelemente.

Eine sichere Bewertung dieser Befunde hängt in erster Linie vom Verhalten des Dextrans gegenüber dem Best'schen Karminreagens ab: Eigene Reagensglasuntersuchungen (Süllmann) haben gezeigt, dass Dextran den Farbstoff absorbieren kann, z. B. unter den folgenden Versuchsbedingungen: a) Werden aus den mit Karminreagens versetzten Glykogen- bzw. Dextranlösungen die Polysaccharide mit Alkohol gefällt, so ergibt Glykogen einen rosaroten, Dextran einen tiefroten Niederschlag; b) wird Dextranpulver mit Karminreagens versetzt, dann mit Alkohol abgespült, so resultiert ein tiefroter Rückstand. — Diese Versuche weisen lediglich auf die Möglichkeit hin, dass auch im Gewebe abgelagertes Dextran den Farbstoff — ähnlich wie Glykogen — aufnimmt; ein Beweis ist aber nicht erbracht, weil man die dargelegten Versuchsbedingungen denjenigen der Gewebefärbung nicht ohne weiteres gleichsetzen darf. Da andererseits Milz und Nieren des normalen Kaninchens kein Glykogen enthalten, gewinnt allerdings die Möglichkeit an Bedeutung, die vereinzelt Ablagerungen in Milz und Nieren als Dextran anzusehen. Demgegenüber sind die Befunde an der Leber nicht verwertbar, da es sich bei den untersuchten Tieren nicht um Hungertiere handelte und die Leber vom Kaninchen schon normalerweise sehr reichlich Glykogen enthalten kann.

Eine zweite Untersuchungsserie von 7 Kaninchen wurde für den chemischen Dextrannachweis vorbereitet, wobei das Wesentliche darin erblickt wurde, nur Hungertiere zu untersuchen. Es ist bekannt, dass Kaninchen im Hungerzustand das Leberglykogen rasch verlieren. Dies liess sich im Vorversuch bestätigen: 4 Tiere haben nach 3 Hungertagen praktisch keine Glykogenfärbung der Leber mehr ergeben. Mit derartigen Leberhomogenisaten ergab die „Kupfermethode“ verwertbare Resultate, nachdem die Methode in ihrer Anwendbarkeit auf Organe von Süllmann weiter geprüft worden war.

Das Gewicht der Kaninchen schwankte zwischen 2150 und 3400 g. Jedes Tier erhielt 250 cc Dextran i. v. + 150 cc intraperitoneal, beide Injektionen im Zeitraum von 1 Woche. Nach 3, 6 und 12 Wochen liess man die Tiere 3 Tage hungern. Anschliessend Tötung und Untersuchung der Leberhomogenisate auf Dextran mit der von Süllmann modifizierten „Kupfermethode“. Zur Analyse wurden Extraktmengen verschiedener Konzentration genommen, um allfällige, die Dextranfällung störende Begleitstoffe erfassen zu können. So wurden von jeder Leber in ihrer Konzentration wechselnde Extraktmengen hergestellt, um von jeder Leber mehrere parallel laufende Bestimmungen ausführen zu können. Für jede Leber wurde der Durchschnittswert und dessen Abweichung von den Einzelanalysen notiert.

Untersuchung von Leberhomogenisaten auf Dextran

Kaninchen Nr.	verabreichte Dextranmenge	Zeitpunkt der Untersuchung	Dextrangehalt der Homogenisate *
	g/kg		mg %
805	8,2	nach 3 Wochen	374 (± 14)
810	9,1	„ 3 „	349 (± 25)
857	7,8	„ 3 „	771 (± 11)
801	8,6	„ 6 „	482 (± 75)
804	10,2	„ 6 „	437 (± 39)
779	9,7	„ 12 „	552 (± 36)
825	5,8	„ 12 „	kein Dextran nachweisbar

* auf 100 g intaktes Lebergewebe bezogen

Tab. 13

Die Ergebnisse sind in Tab. 13 zusammengestellt. Mit allen Leberhomogenisaten wurde der typische Niederschlag erhalten. Er ist unter den gewählten Versuchsbedingungen beweisend für Dextrangehalt in der Leber, besonders auch im Hinblick darauf, dass Glukose in physiologischer Konzentration nicht stört. Die angegebenen Zahlen sind aber nur als Näherungswerte zu betrachten, weil die verschiedenen Analysen jedes einzelnen Homogenisates noch zu stark von einander abweichen. Die Abweichungen sind relativ gross, was den störenden Einfluss von Begleitstoffen auf die Dextranfällung erkennen lässt. Dieses Verhalten ist nicht ganz klar und verschafft der Methode noch keine grosse quantitative Genauigkeit, sofern sie auf die Organe angewandt wird.

Zusammenfassung

Bei der Beurteilung eines Plasmaersatzstoffes sind Verweildauer, Verträglichkeit und Eliminierung aus dem Körper die 3 wichtigsten Kriterien.

Im Hinblick auf die kolloidosmotischen Eigenschaften gehört das Dextran in die vorderste Reihe der vorhandenen Plasmaersatzstoffe und verdient diese Qualifikation auch an Hand der tierexperimentellen und klinischen Erfolge.

In Bezug auf die Verträglichkeit hinterlässt das Dextran noch eine gewisse Unsicherheit. Es gibt grosse Sammelstatistiken mit Störungsquoten von weniger als 2 % und weniger als 2 %. Demgegenüber dürfen wir aber vereinzelte, wenn auch in bedeutender Minderzahl stehende Erfahrungen, die eine viel höhere Störungsquote ergeben haben, nicht unberücksichtigt lassen. Die Ursache der postinfusionellen Störungen nach Dextran ist noch in vieler Hinsicht unklar. Artspezifische Störungen beim Tier sind heute zur Hauptsache als Histaminschock anzusehen. Wie weit diese Parallelen auf den Menschen übertragen werden darf, wie weit auch echte Allergien (Sensibilisierung gegen den Spaltpilz *Leuconostoc mesenteroides* oder gegen bestimmte Pneumokokkentypen) in Frage kommen, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten. Auch ist zu berücksichtigen, dass es nur sehr schwer gelingt, das Dextran vollkommen N-frei herzustellen, d. h. von organischen Ballaststoffen in idealer Weise zu reinigen, so dass auch hier eine Möglichkeit liegt, die Infusionsstörungen erklären könnte.

Um das weitere Schicksal eines Plasmaersatzstoffes kennen zu lernen, müssen folgende Punkte abgeklärt werden: Ausscheidung, Speicherung und Abbau. In jedem Falle ist es wichtig, eine genaue chemische Bestimmungsmethode zu besitzen. Für das Dextran ist diese Frage noch nicht in allen Teilen befriedigend gelöst. Am besten eignet sich die von Hint und Thorsén angegebene „Kupfermethode“, welche nach einer Modifikation von Süllmann für die Untersuchung von wässrigen Lösungen genauere Resultate ergibt. Für Dextranbestimmungen in der Leber eignet sich die Methode nicht, weil das Glykogen die Ausfällung des Kupfer-Dextran-Komplexes stört. Trotzdem können für die Leber brauchbare Näherungswerte erzielt werden, wenn die Prüfungen am Hungertier vorgenommen werden.

Eigenen Untersuchungen über die Eliminierung des Dextrans wurde die Modifikation von Süllmann zugrunde gelegt.

Nach 2 Stunden sank der Blutspiegel im Mittel um $\frac{1}{4}$ des Ausgangswertes, nach 8 Stunden nicht ganz um die Hälfte. Ein initialer Dextransturz wird von allen Autoren beschrieben, unsere Untersuchungen ergaben einen etwas rascheren Abfall. Allem Anschein nach wird der kolloidosmotische Druck durch den initialen Dextransturz nicht beeinträchtigt.

Durch den Urin wurden im Mittel 36% des zugeführten Dextrans ausgeschieden, davon 33 % in den ersten 24 Stunden. Die Werte liegen etwas höher, als in der Literatur angegeben ist.

Ein weiterer Ausscheidungsweg verläuft über den Magen-Darmkanal, er ist aber noch sehr wenig untersucht.

Die Frage der Speicherung ist im Tierversuch bis zu einem gewissen Grade abgeklärt. Morphologische Speicherveränderungen, wie sie bei anderen grossmolekularen Stoffen bekannt sind, gibt es für das Dextran nicht. Mit histochemischen Methoden hat man in der Niere eine vorübergehende Dextranablagerung in den Sekretionselementen auffinden können. Nach eigenen Untersuchungen (Kaninchen) besteht eine gewisse Möglichkeit, dass Reste von derartigen Ablagerungen längere Zeit zurückbleiben, und dass Dextran auch in den Wandungen vereinzelter Nieren- und Milzgefäße abgelagert wird. Lange Zeit hat man aus den fehlenden histologischen Veränderungen geschlossen, dass das Dextran nicht gespeichert werde. Nur Bull und Mitarbeitern ist zunächst der Nachweis von Dextrandepots gelungen. Wir haben diese Befunde an Leberhomogenisaten (Kaninchen) eindeutig bestätigen können. Nach 3 und 6 Wochen zeigten sämtliche Tiere gespeichertes Dextran, nach 12 Wochen nur noch ein Teil der Tiere, bei jeglichem Fehlen von morphologischen Begleiterscheinungen. Ähnliche Ergebnisse sind inzwischen auch von anderen Autoren mitgeteilt worden (Maycock, pers. Mittlg.; Friedrich und Mitarbeiter), so dass für das Dextran eine Organspeicherung, allerdings ohne morphologische Gewebsreaktion, als nahezu sicher anzunehmen ist.

Im Tierversuch ist ein langsamer metabolischer Abbau des Dextrans, namentlich an Hand von Isotopenversuchen, sichergestellt.

Wie weit sich die Ergebnisse des Tierversuchs bezüglich Speicherung und Abbau auf den Menschen übertragen lassen, ist noch unklar. Wir dürfen heute erst so viel sagen, dass an Autopsiematerial mehrerer verstorbener Kranker keine morphologischen Speicherveränderungen zu finden waren.

Literatur

- Aalkjaer:* Dextran, et nyt højmolekylært, proteinfrit præparat til infusion ved shock, proteinmangeltilstande og akut anaemie.
Ugeskr. f. Laeger 111, 929. 1949.
- Arborelius:* Principerna för behandlingen av det diabetiska comat och dess förstadier.
Svens. Läkartidn. 48, 673. 1951.
- Baer:* Plasma substitutes.
Army med. library, Washington 1951.
- Barfuss und Eichler:* Periston bei wiederholter Darreichung.
Arch. exp. Path. Leipzig, 206, 346. 1949.
- Barsoum:* Calf plasma for transfusion.
Lancet 1948/I, 346.
- Bayliss:* I. v. injections in wound shock.
J. pharmac. a. exp. ther. 15, 29.
New-York, 1918, Longmans, Green & Co.
- Beck:* Schock- und Kollapsbekämpfung mit Dextran, einem neuen Blutflüssigkeitsersatzmittel.
Med. Welt 20, 753. 1951.
- Becker, Kaiser und Pfisterer:* Die Kreislaufwirkung von Macrodex (Dextran) in der Chirurgie.
Chirurg 22, 454. 1951.
- Bennhold:* Ueber die Bedeutung von physiologischen und von künstlichen Kolloiden (Periston) zur Regelung von Transportvorgängen im tierischen Organismus.
Dtsch. med. Wschr. Nr. 47, 1951.
- Blalock:* A consideration of the pretext status of the shock.
Surg. 14, 1943.
- Boesen, Larsen und Nielsen:* Properties of bovine serum heated with formaldehyde.
Lancet 1948/II, 325.
- Bohmansson:* Dextran as substitute for plasma. Transactions at the 23. meet. North. Surg. Assoc. Stockholm 23, 129. 1947.
- Bohmansson:* Clinical experiences with Dextran.
Bull. Internat. Serv. Santé 22, 1. 1949.
- Bohmansson, Rosenqvist, Thorsén und Wilander:* Clinical experiences with Dextran as a plasma substitute.
Acta chir. scand. 94, 149. 1946.

- Bohmansson, Thorsén und Wilander:* Dextran as a plasma substitute. J. internat. Chir. Brux. 8, 890. 1948.
- Bohn:* Tidigare insatt chockbehandling. Svensk. Läkartid. 45, 2347. 1948.
- Bonnel:* Emploi du Dextran pour la recherche des anticorps Rh univalents. Rev. d'Hématolog. 6, 94. 1951.
- Boué und Huguenard:* Un nouveau succédané du plasma: le Dextran. Anésth. et Analgésie 7, 424. 1950.
- Brinkman, Kerland, Hisslink und Vegter:* Kasein-Hydrolysat als Plasmaersatz. Dig. of treatm. 1946, 131.
- Bruner, Gibbon, McCarthy, Boche, Talbot, Lockwood und Sanders:* Studies on experimental phosgene poisoning; infusions in treatment of experimental phosgene poisoning. Ann. int. Med. 28, 1125. 1948.
- Brunschwig, Corbin und Johnston:* Intravenous gelatin. Ann. Surg. 118, 1058. 1943.
- Bull, Ricketts, Squire, Maycock, Spooner, Molison und Paterson:* Dextran as a plasma substitute. Lancet 1949, 134.
- Campbell und Cherkin:* The destruction of pyrogens by hydrogen peroxide. Science 102, 535. 1945.
- Cargill und Bruner:* J. pharm. exp. Ther. 103, 339. 1951.
- Clerc:* La polyvinylpyrrolidone au Subtosan, dans le traitement des hémorrhagies. Ther. Umschau 4, 149. 1947/48.
- Cohn:* Blood substitutes and blood transfusions. Springfield 1942.
- Davis und Eaton:* Intravenous and subcutaneous administration of alkali-treated bovine serum albumin to man and lower animals. Proc. Soc. Exp. Biol. 50, 246. 1942.
- DeGowin, Hardin und Alsever:* Bloodtransfusion. W. B. Saunders Co., Philadelphia & London. 1949.
- Dieckhoff:* Dextranwirkung und Nachweis bei intestinaler Säuglingstoxikose. Arch. Kinderhk. 142, 3. 1951.
- Dieckhoff und Ludwig:* Behandlung mit Periston bei toxischen Zuständen (Diphtherie, Scharlach, Dysenterie). Arch. Kinderhk. 139, 52. 1950.
- Edwards:* Despeciated bovine serum (D.B.S.): A substitute for human plasma. Brit. med. J. 1944/I, 73.
- Edwards:* Calf serum for transfusion. Lancet 1946, 437.

- Eichholtz:* Versuche über Blutersatzmittel.
18. Tagg. Dtsch. Pharm. Ges., Mainz, 21.8.—3.9.1951.
- Engstrand und Aberg:* Excretion of intravenously administered dextran.
Lancet 1950/I, 1071.
- Evans:* Shock and burns.
Annual Rev. Med. 1, 287. 1950.
- Evans:* Treatment of the state of shock. XIX. The treatment of shock in the burned patient. Symposium of shock (7—9 May 1951), Army med. serv. grad. School, Army medical center Washington 12, D. C.
- Evans, Hawkins und Hibbert:* Studies on reactions relating to carbohydrates and polysaccharides; antigenicity of dextran produced by *leuconostoc mesenteroides*..
J. Exp. M. 74, 511. 1941.
- Evans und Rafal:* Studies on traumatic shock: V. The treatment of clinical shock with gelatin.
Ann. Surg. 121, 478. 1945.
- Felmus:* Gelatin solution as a plasma substitute in the treatment of shock from acute blood loss.
Amer. J. Surg. 78, 374. 1949.
- Figueroa und Lavieri:* The use of pectin and other agents to prevent shock.
Surg. Gyn. etc. 78, 600. 1944.
- Fleming, Cargill und Bloom:* Effects of intravenous administration of dextran on renal function.
Proc. soc. exp. Biol. a. Med. 79, 604. 1952.
- Fletscher, Hardy, Riegel und Koop:* Gelatin as a plasma substitute: The effects of intravenous infusion of gelatin on cardiac output and other aspects of the circulation of normal persons, of chronically ill patients and of normal volunteers subjected to large haemorrhage.
J. clin. Invest. 24, 405. 1945.
- Fresen und Weese:* Das gewebliche Bild nach Infusion verschiedener Kollidonfraktionen (Periston N, Periston, hochvisköses Periston) beim Tier.
Beitr. path. Anat. u. allg. Path. 112, 44. 1952.
- Friberg, Graf und Aberg:* On the histochemistry of partly hydrolysed, bacterial dextran.
Scand. Clin. Invest. 3, 221. 1951.
- Friedrich:* Untersuchungen mit dem Blutersatzmittel Subsidon.
68. Tagg. Dtsch. Ges. Chir. München 1951.
- Friedrich, Schautz und du Mont:* Klinische und experimentelle Untersuchungen über Dextran. *Anaesthesist* 1952 (im Druck).
- Frimberger:* Ist das Trockenserum Lenggenhager's ungefährlich?
Zbl. Chir. 1942, 183.
- Goldenberg, Crane und Popper:* Effect of i. v. administration of dextran, a macromolecular carbohydrate, in animals.
Am. J. Path. 17, 939. 1947.

- Gordon, Hoge und Lawson:* Gelatin as a substitute for blood after experimental hemorrhage.
Am. J. M. Sc. 204, 4. 1942.
- Götze:* Erfahrungsbericht der Chir. Univ. Klin. Erlangen über die neue Serumkonserve „Adaequan Resorba“. Beilage i. Firmenprospekt der „Resorba“ Nürnberg 1951.
- Gray, Sitteri und Pulaski:* Metabolism of plasma substitute I. Dextran (Macro-dex).
Soc. Exp. Biol. a. Med. 77, 626. 1951.
- Grönwall:* Some theoretical aspects on dextran as a blood and plasma substitute.
Bull. Internat. Serv. Santé 22, 4. 1949.
- Grönwall:* Erfahrungen mit einer kolloidalen Infusionslösung von Dextran (Macrodex).
Dtsch. med. Wschr. 1951. 1023.
- Grönwall und Ingelmann:* Untersuchungen über Dextran und sein Verhalten bei parenteraler Zufuhr. I.
Acta physiol. Scand. 7, 97. 1944.
- Grönwall und Ingelmann:* Untersuchungen über Dextran und sein Verhalten bei parenteraler Zufuhr. II.
Acta physiol. Scand. 9, 1. 1945.
- Grönwall und Ingelmann:* Dextran as a substitute for plasma.
Nature 155, 45. 1945.
- Grubb:* Dextran as a medium for the demonstration of incomplete anti-Rh-agglutinins.
J. clin. Path. 2, 223. 1949.
- Hartman, Mangun, Feeley und Jackson:* On the chemical sterilization of blood and blood plasma.
Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 70, 248. 1949.
- Hartman, Schelling, Harkins und Brush:* Pectin solution as a blood substitute.
Ann. Surg. 114, 212. 1941.
- Hartman, Schelling, Brush und Warren:* The relative value of pectin solution in shock.
J. A. M. A. 112, 1337. 1943.
- Haworth und Stacey:* zit. nach Bull u. Mitarb.
- Hecht und Weese:* Periston, ein neuer Blutflüssigkeitsersatz.
Münchn. med. Wschr. 1943, 11.
- Hehre und Neill:* Formation of serologically reactive dextrans by streptococci from subacute bacterial endocarditis.
J. Exp. Med. 83, 147. 1946.
- Herrmann und Haenel:* Ueber den Polyvinylalkohol.
Ber. chem. Ges. 60, 1658. 1927.
- van den Heuvel:* Dextran as a plasma substitute and blood pressure homeostasis.
J. Physiol. 111, 15. 1950. (London.)

- van den Heuvel-Heymans:* Dextran, succédané du plasma sanguin et homéostasie de la pression artérielle.
Arch. int. Pharmacodyn. et théor. 83, 308. 1950.
- Heyl und Janeway:* Bovine albumin.
J. clin. Invest. 26, 1185. 1947.
- Hiertonn:* Om vätskebalans vidkirurgiska sjukdomar.
Svensk. läk.-Tidn. 45, 1261. 1948.
- Hiertonn:* Komplikationen bei intraossärer Therapie.
Nord. Med. (Schwed.) 41, 309. 1949.
- Hildebrandt:* Dextran als Blutersatz.
Aerztl. Wschr. 5, 141. 1950.
- Hildebrandt:* Untersuchungen über Dextran als Blutflüssigkeitsersatz.
Aerztl. Wschr. 5, 9. 1950.
- Hint und Thorsén:* A micromethod for determination of dextran in blood.
Acta chem. Scand. 1, 808. 1947.
- Hogan:* The intravenous use of colloidal (gelatin) solutions in shock.
J. A. M. A. 64, 721. 1915.
- Hoorweg:* Macrodex (dehydrolyseers Dextran), een vervangingsmiddel van bloed en plasma bij de behandeling van shocktoestanden.
Ndd. Tschr. Geneesk. 94, 1693. 1950.
- Holt und Knoefel:* Changes in plasma volume and cardiac output following the intravenous injection of gelatin, serum, and physiological saline solution.
J. Clin. Invest. 23, 657. 1944.
- Horsfall:* Formaldehyd and serum proteins.
Formaldehyd. hypersensitiveness.
J. Immunol. 27, 553, 569. 1934.
- Hueper:* Macromolecular substances as pathogenic agents.
Arch. Path. 33, 267. 1942.
Reactions in the blood and organs of dogs on intravenous injection of a solution of hemoglobin.
J. Lab. Clin. Med. 29, 628. 1944.
- Hueper, Landsberg und Eskridge:* The effects of intravenous and intraperitoneal introduction of polyvinyl alcohol solutions upon the blood.
J. Pharm. exp. Ther. 70—71, 201. 1940/41.
- Ingelmann:* Dextran and its use as a plasma-substitute.
Acta chem. Scand. 1, 731. 1947.
- Ingelmann:* Enzymatic breakdown of dextran.
Acta chem. Scand. 2, 803. 1948.
- Ingelmann:* Investigations on dextran and its application as a plasma substitute.
Upsala Läkareför. förhandl. 54, 107. 1949.

- Ingelmann und Siegbahn:* Dextran and levan molecules studied with the electron-microscope.
Nature 154, 237. 1944.
- Jacobs und Sommers:* Best specificity of formalysed proteins.
I. Immunol. 36, 531. 1939.
- Janeway:* Present status of homol. serum jaundice.
Bull. U. S. Army Med. Dep. 1, 3. 1946.
- Janota:* A rapid and simple technique for the determination of gelatin.
J. Lab. Clin. Med. 28, 1281. 1943.
- Jones:* Dextran as a diluent for univalent antibodies.
Nature 165, 118. 1950.
- Jorns:* Zur Frage des Kolloidzusatzes zu isotonischen Kochsalzlösungen und anderen Blutersatzflüssigkeiten.
Kli. Wschr. 19, 444. 1940.
- Kestner:* zit. nach Jorns, Kli. Wschr. 444/1940.
- Klevas:* Bestimmung des Dextrans im Blut bei seiner Anwendung als Plasmasubstitut.
Svensk kemisk Tidskr. 56, 262. 1944.
- Koch:* Die pyrogenen Stoffe und ihre Entfernung von den zur Blutübertragung verwendeten Geräten.
Melsunger med. pharm. Mittlg. 80, 1221. 1952.
- Kock:* Dextran as substitute for plasma in children.
2. Meet. North. Surg. Assoc. Stockholm 1947, 132.
- Koop und Bullit:* Gelatin as a plasma substitute.
Amer. J. med. Sci. 209, 28. 1945.
- Koop, Ratcliffe und Michie:* Intravenous administration of gelatin and histologic changes in the kidney.
Arch. Surg. (edit.) 59, 185. 1949.
- Korth und Heinlein:* Funktionelle und morphologische Untersuchungen über die Wirkung kolloidaler Blutersatzmittel, unter besonderer Beachtung des Peristons.
Langenbecks Arch. kl. Chir. 205, 230. 1943/44.
- Koster:* Dextran. Bull. Internat. Serv. Santé 22, 7. 1949.
- Koster:* Om shock og behandling med blod, plasma og plasmasubstituter.
Med. forum 2, 257. 1949.
- Kozoll, Popper, Steigmann und Volk:* Use of gelatin solutions in the treatment of human shock. Am. J. M. Sc. 208, 141. 1944.
- Kozoll, Steigmann, Meyer und Mitarbeiter:* Gelatin solution as a plasma substitute.
Am. J. Clin. Path. 15, 223. 1945.
- Lang:* Blutersatzmittel. Zbl. Chir. 1942, 998.
- Lang:* Blutersatzmittel. Tagg. Mittelrhein. Chir. Würzburg 1951. Sonderdruck.

- Lenggenhager:* Eine praktische Lösung des Blutersatzes.
Zbl. Chir. 1940, 1961.
- Levi, Hawkins und Hibbert:* Studies on reactions relating to carbohydrates and polysaccharides. LXVI. Structure of the dextran synthesized by the action of *Leuconostoc mesenteroides* on sucrose.
J. Amer. Chem. Soc. 64, 1959, 1942.
- Levinson, Janota, Arimoto und Necheles:* Gelatine zur Behandlung des Schockes bei wiederholten Blutungen.
Surg. etc. 84, 925, 1947.
- Liesegang und Lampert:* Kunstblut. Münch. med. Wschr. 1942/I, 369.
- Locke:* An experimental method for evaluating blood substitutes. Science 99, 475, 1944.
- Lockwood, James und Pautard:* Studies on the breakdown product of Dextran formed by ultrasonic vibration.
Research 4, 46, 1951.
- Lundy:* New solutions.
Minnesota Med. 34, No. 1, 1951.
- Lundy, Adams, Seldon, Pender, Faulconer, Paulson, Ridley, Geborn und Courtin:* Blood transfusion and the use of blood substitutes.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 22, 357, 1947.
23, 444, 1948.
24, 398, 1949.
25, 553, 1950.
26, 281, 1951.
- Lundy, Gray und Craig:* Dextran in supportive therapy with comments on Periston and gelatin.
Arch. Surg. 61, 55, 1951.
- May:* Klin. Mittlg. über die peridurale Anwendung von Veritol z. Behdlg. d. extremen peripheren Kreislaufkollapses mit der MacroDEX-Veritol-Plombe.
Med. Welt 20, 361, 1951.
- Massons:* Le plasma de veau desanaphylactisé.
Rev. corps. Santé milit. 4, 264, 1948.
- Maycock und McGill:* The infusion of dextran solution.
Lancet 1081, 1952.
- McClure, Hartman und Mangun:* Ann. Surg. 131, 628, 1950.
- Mëlka, Rapant und Zapletal:* Denaturated calf plasma for transfusion.
Lancet 1947/II, 382.
- Meyer, Hahnel und Feiner:* Experiments on erythrocyte sedimentation rate.
Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y., 58, 36, 1945.
- Müller, H.:* Speicherversuche mit Kollidon.
Kli. Wschr. 1948, 223.

- Nelson und Lusky:* Pathological changes in rabbits from repeated intravenous injections of periston (polyvinylpyrrolidone) or dextran. *Proc. Soc. exp. biol. Med.* 76, 765. 1951.
- Ohlsson:* Blodskölningsbehandling vid svår akut barbiturförgiftning. *Nord. Med.* 42, 1471. 1949.
- Parkins, Permutt und Vars:* Dextran, modified fluid gelatin and other plasma volume expanders in hemorrhaged dogs. *Federat. Proceed.* 11, 116. 1952.
- Pelkonen, Vehniäinen E. und Vehniäinen, K.:* Kokemuksia dekstraanin käytöstä. (Experiences with dextran.) *Duodecim* 1, 1950. *Nord. Med.* 44, 1339. 1950.
- Poppé, Volk, Meyer, Kozoll und Steigmann:* Evaluation of gelatin and pectin solutions as substitutes for plasma in the treatment of shock. *Arch. Surg.* 50, 34. 1945.
- Prinz:* Mitteilungen aus dem Allg. Krankenhaus Heidberg (Hansastadt Hamburg). Beilage im Firmenprospekt der „Resorba“ Nürnberg, 1951.
- Probey:* Ref. *J. A. M. A.* 146, 1537. 1951.
- Pugsley und Farquharson:* Clinical use of isinglass. *Canad. med. Ass. J.* 49, 262. 1943.
- Raisz:* Some effects of plasma volume expanders on renal function. *Federat. Proc.* 11, 126. 1952.
- Rasmussen:* Dextran in shock therapy and prophylaxis. *Nord. Med.* 40, 2381. 1948.
- Ravdin:* The quest for a "blood" substitute. *Surgery* 26, 705. 1949.
- Ravdin:* Gelatin. Sympos. on burns. *Nat. Res. Council.* 1950, 80.
- Rehn:* Klinische Erfahrungen mit Dextran in der Chirurgie. *Neue Med. Welt* 1, 1330. 1950.
- Reppe:* Neue Entwicklungen auf dem Gebiet der Chemie des Acetylen und Kohlenoxyds. Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer-Verlag. 1949.
- Ricard, Françillon und Pellerat:* Some remarks on the use of solution 143 (Subtosan) in surgery. *Lyon Chir.* 40, 110. 1945..
- Richet, Brodin und Saint-Girons:* Survie temporaire et survie définitive après les hémorragies graves. *Acad. d. Sciences, Paris*, 1918.
- Robertson:* Blood volume changes in health and hemorrhage and after various infusions. *Lancet* 235, 634. 1938.
- Roche, Dodelin und Bloom:* Effect of dextran on blood typing and crossmatching. *Blood* 7, 373. 1952.
- Roome, Ruttle, Williams und Smith:* Polyvinyl alcohols as blood substitutes. *Canad. med. Assoc. J.* 51, 293. 1944.

- Roost:* Erfahrungen mit anaphylaxiefreien Rinderplasma-Transfusionen. *Helv. Chir. Acta* 17, 298. 1950.
- Rosenqvist:* The primary treatment of extensive burns. *Acta chir. Scand.* 95, Suppl. 124. 1947.
- Rosenqvist:* Macrodex in the treatment of extensive burns. *Arch. Surg.* 62, 524. 1951.
- Rössle:* Verhandlg. dtsch. path. Ges. 31, 133. 1938.
- Scott, Worth und Robbins:* Comparative value of blood substitute for experimental shock. *Arch. Surg.* 48, 315. 1944.
- Scheibler:* zit. nach Ingelmann.
- Schlumberger:* zit. nach Weese.
- Schmitz:* Ueber das Schicksal des Macrodex im Organismus. *Kli. Wschr.* 1951, 424.
- Schmitz:* Ueber Abbauvorgänge des Macrodex durch Leukocyten. *Med. Welt.* 1951, 1350.
- Schoen, H.:* Organveränderungen beim Säugling nach Zufuhr von Periston. *Kli. Wschr.* 1949, 463.
- Schörcher:* *Zbl. Chir.* 1940, 959.
- Schubert:* Erklärungsmöglichkeiten des Mechanismus bei der Serum- und Zellsanierung mit Kollidon. *Aerzt. Forsch.* 4, 42. 1950.
- Schubert:* Die Anwendung von Periston N zur Serum- und Zellwäsche und ihre klinische Bedeutung. *Dtsch. med. Wschr.* Nr. 47, 1951.
- Schubert:* Zellsanierung durch Kollidon. Versuche an Frosch und Meerschweinchen mit Diaminreinblau, Trypanblau und niedermolekulärem Kollidon. *Zschr. Kli. Med.* 147, 513. 1951.
- Schubert und Werner:* Serum- und Gewebssanierung durch Kollidon. *Inn. Med.* 5, 298. 1950.
- Schürch, Willenegger und Knoll:* Blutkonservierung und Transfusion mit konserviertem Blut. Springer-Verlag, Berlin, 1942.
- Seldon, Lundy, Adams und Cook:* Parenteral administration of gelatin. *Proc. Mayo Clin.* 20, 468. 1945.
- Smyth und Jacobson:* Observations on gelatin; its intravenous use. *Proc. Am. Fed. Clin. Res.* 1, 17. 1944.
- Spencer und Payne:* Dextran tolerance studies. *Federat. Proceed.* 11, 392. 1952.
- Stacey:* Degradation of dextran by ultrasonic waves. *Research* 4, 48. 1951.
- State, Torres Romero, Moreno Castellanos und Wangenstein:* Clinical evaluation of bovine serum albumin as a blood substitute. *Surgery* 22, 424. 1947.

- Stierlen:* Z. exp. Med. 106, 201. 1939.
- Sugg und Hehre:* Reactions of dextran of leuconostoc mesenteroides with the antisera of leuconostoc and of types 2, 20 and 12 pneumococcus. J. Immun., Balt., 43, 119. 1942.
- Süllmann:* Ueber die Bestimmung von Dextran in biologischem Material. Helv. med. Acta 19, 19. 1952.
- Taylor und Moorhouse:* The use of isinglass as blood substitute in hemorrhage and shock. Canad. med. Assoc. J. 49, 251. 1943.
- Terry und Yuile:* Fate of intravenous C-14 labeled dextrans in dogs. Federat. Proc. 11, 430. 1952.
- Thorsén:* Dextran; nyare undersökningar över preparatets egenskaper. Nord. Med. 40, 2374. 1948.
- Thorsén:* Dextran as a plasma substitute. Lancet 1949, 132.
- Thorsén:* Resuscitative effect of dextran pH after large hemorrhages. An experimental study. Acta chir. Scand 100, 221. 1950.
- Thorsén:* Influence of Dextran pH on tensile strength of healing wounds. An experimental study. Acta chir. Scand. 100, 422. 1950.
- Thorsén und Hint:* Aggregation, sedimentation and intravascular "sludging" of erythrocytes; interrelation between suspension stability and colloids in suspension fluid; an experimental study. Acta chir. Scand., 1950, Suppl. 154.
- Tovey:* Blood transfusion and blood substitutes. Practitioner, Lond., 164, 171. 1950.
- Turner, Butler, Smith und Scudder:* Dextran. An experimental plasma substitute. Surg. etc. 88, 661. 1949.
- Vahlqvist und Wilander:* Blood transfusion service in wartime. J. A. M. A. 146, 1524. 1951.
- Vara:* Observations on the use of 10 % salt-free Macrodex (Dextran) of toxemia of late pregnancy. Acta obstetr. Scand. 30, Suppl. 6. 1950.
- Voorhees, Baker und Pulaski:* Reactions of albino rats to injections of dextran. Proc. Soc. Exp. Biol. 76, 254. 1951.
- Wallenius:* The relief of nephrotic edema by dextran infusions. Scand. J. of Clin. Lab. Invest. 2, 228. 1950.
- Wasserman und Mayerson:* Plasma and dextran infusions following hemorrhage in dogs. Federat. Proceed. 11, 168. 1952.
- Weese:* Indifferent Kolloide in Chirurgie und innerer Medizin. Dtsch. med. Wschr. 1951, 757.

- Weese und Scholtan:* Pharmakologie des Periston N.
Dtsch. med. Wsch. 1951, Nr. 47.
- Willenegger:* Der heutige Stand der Blutersatzfrage.
Schweiz. med. Wschr. 1947, 614.
- Willenegger:* Das Dextran im Rahmen der Blutersatzfrage.
Helv. Chir. Acta 17, 302. 1950.
- Willenegger und Brütisch:* Klinischer Beitrag zur Wirkung des Plasmaersatzes
Periston. Helv. Chir. Acta 12, 296. 1945.
- Wilson, Estes, Doyle,
Bloom und Warren:* The use of dextran in the treatment of blood loss
and shock.
Am. J. Med. Sc. 223, 364. 1952.
- Witebsky:* J. Inf. Dis. 67, 188. 1940.

